

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: doktorský

Studijní obor: neurovědy



**MUDr. Jana Milerová**

## **Transkraniální magnetická stimulace v léčbě chronického tinnitu**

**Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Konzultant: PD Dr. med. Berthold Langguth

Praha, 2013

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 18.3 2013

.....

Jana Milerová

**Identifikační záznam:**

MILEROVÁ, Jana. *Transkraniální magnetická stimulace v léčbě chronického tinnitu. [Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus]*. Praha, 2013. 112 s., 5 příl. Disertační práce (Dis.). Universita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika. Školitel Anders, Martin.

## **Poděkování**

Velmi děkuji svému školiteli doc. MUDr. Martinu Andersovi, Ph.D. za příkladné vedení a trpělivost po celou dobu postgraduálního studia. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Lucii Rathové a MUDr. Petře Havránkové Ph.D., bez jejichž spolupráce by studie nemohla vzniknout a svému bratrovi Mgr. Tomáši Dvořákovi za cenné odborné připomínky ke statistickému zpracování práce. Speciální díky patří PD Dr. med. Bertholdu Langguthovi za odborné vedení během zahraniční stáže a nespočetné odborné připomínky a konzultace.

## **Abstrakt**

Tinnitus je velmi častý a obtěžující symptom, který lze charakterizovat jako percepci zvuku při absenci jeho zevního zdroje. Tinnitus je obtížně léčitelný a ve své vážné formě narušuje plnohodnotný život postiženého jedince. Zdá se, že tinnitus je výsledkem dysfunkční aktivace neuronální plasticity, která je indukována alterací senzorických a somatosenzorických vstupů. Adaptivní neuroplastické procesy vedou ke změnám rovnováhy mezi excitačními a inhibičními systémy na několika úrovních centrálního auditivního systému. Funkční zobrazovací metody dokumentují u pacientů s tinnitem zvýšenou neuronální aktivitu v oblasti primárního auditivního kortexu (PAC). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) má schopnost indukovat změny neuronální excitability, které přetrvávají samotnou dobu stimulace. Aplikace nízkofrekvenční rTMS na oblast PAC má schopnost redukovat tuto hyperaktivitu navozením long term depression (LTD) a tím redukovat percepci tinnitu.

Hlavním cílem naší studie bylo zkoumat v prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studii, zda se výsledné ovlivnění příznaků chronického, farmakorezistentního tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS lokalizované bezrámovou stereotaxi bude lišit od výsledného efektu placebo rTMS. K hodnocení efektu rTMS terapie byly použity subjektivní dotazníky tinnitu; Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Questionnaire (TQ) a námi vyvinuté analogové vizuální škály (VAS1, VAS2).

Hlavním nálezem studie je zjištění, že 1 Hz rTMS PAC vede ke statisticky významné redukci průměrných hodnot celkového skóre užitých stupnic u aktivně léčené skupiny oproti placebo skupině. Přetrvávání pozitivního účinku aktivní stimulace je časově omezené, statisticky významná redukce sledovaných parametrů je omezena na 14 týdnů. V populaci českých pacientů trpících tinnitem je náš výzkum prozatím jediný a jeho výsledky potvrzují nálezy zahraničních studií. Výsledky studie lze využít nejen pro další výzkum možností rTMS v terapii tinnitu, ale i pro terapeutické aplikace rTMS u dalších neuropsychiatrických poruch.

**Klíčová slova:** tinnitus, hyperexcitabilita, primární auditivní kortex, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, long term depression, bezrámová stereotaxe

## **Abstract**

Tinnitus is a common and often severely disabling symptom that is characterized by the perceived sensation of sound in the absence of an external stimulus. Traditional treatment approaches have limited efficacy. It is assumed, that tinnitus is connected with dysfunctional activation of neuronal plasticity induced by altered sensory and somatosensory input. Adaptive neuroplastic processes alter the balance between excitatory and inhibitory function of the auditory system at several levels. Functional imaging studies in tinnitus patients have revealed increased neuronal activity of primary auditory cortex (PAC).

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces changes of neuronal activity that outlast the stimulation period. Low-frequency rTMS over the PAC region results in a decrease of cortical activity by inducing long term depression (LTD) and leads to reduced tinnitus perception. The aim of this study was to assess in prospective randomized placebo-controlled study the ability of active low-frequency rTMS guided by frameless stereotaxy to affect symptoms of chronic tinnitus compared to placebo stimulation. Treatment outcome was assessed by subjective specific questionnaires; Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Questionnaire (TQ) and Visual analogue scales (VAS1, VAS2) developed by us.

The results of our study demonstrate that neuronavigated 1Hz rTMS PAC leads to statistically significant reduction in THI and TQ total scores in active group compared to placebo group. The persistence of the positive effect is temporary limited, statistically significant reduction is restricted to 14 weeks. This study is the first one performed in the Czech population and our results confirm results obtained in foreign studies. Our results can be useful not only for additional tinnitus research, but also for rTMS treatment of different neuropsychiatric disorders.

**Key words:** tinnitus, hyperexcitability, primary auditory cortex, repetitive transcranial magnetic stimulation, long term depression, frameless stereotaxy

|   |           |
|---|-----------|
| <b>A. TEORETICKÁ ČÁST: REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ<br/>MAGNETICKÁ STIMULACE V LÉČBĚ TINNITU.....</b> | <b>10</b> |
| <b>1. Úvod .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2. Sluchový aparát; anatomické a funkční poznámky .....</b>                                      | <b>13</b> |
| 2.1 Anatomie auditivního systému .....  | 13        |
| 2.2 Fyziologie auditivního systému.....   | 15        |
| <b>3. Tinnitus.....</b>   | <b>18</b> |
| 3.1 Úvod .....  | 18        |
| 3.2 Klasifikace tinnitu .....   | 18        |
| 3.3 Epidemiologická data .....  | 19        |
| 3.4 Závažnost tinnitu .....   | 20        |
| 3.5 Příčiny tinnitu .....   | 21        |
| 3.6 Rizikové faktory tinnitu.....   | 23        |
| 3.6.1 Psychický stres .....   | 23        |
| 3.6.2 Osobnostní rysy, adaptační strategie a depresivita .....                                      | 24        |
| 3.6.3 Onemocnění sluchového aparátu.....  | 25        |
| 3.7 Patofyziologie tinnitu .....  | 26        |
| 3.7.1 Animální modely tinnitu.....  | 26        |
| 3.7.2 Diagnostické metody ve výzkumu tinnitu .....  | 28        |
| 3.7.3 Diagnostické metody ve výzkumu tinnitu-shrnutí .....  | 32        |
| 3.7.4 Sjednocující patofyziologický model tinnitu.....  | 33        |
| 3.8 Léčba tinnitu se zřetelem na stimulační metody .....  | 34        |
| <b>4. Transkraniální magnetická stimulace (TMS) .....</b>   | <b>39</b> |
| 4.1 Historický vývoj TMS .....  | 39        |
| 4.2 Technický popis přístroje.....  | 40        |
| 4.3 Mechanismus účinku TMS na kortikální neurony a „virtuální léze“ .....                           | 41        |
| 4.4 Excitační a inhibiční účinky TMS .....  | 42        |
| 4.5 TMS stimulační cívky .....  | 42        |
| 4.6 Fokalizační schopnost TMS .....   | 43        |
| 4.7 Hloubka TMS stimulace .....   | 44        |
| 4.8 Účinek TMS v čase.....  | 45        |
| 4.9 Lokalizace cívky a stanovení motorického prahu .....  | 45        |
| 4.10 Párová TMS.....  | 46        |
| 4.11 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).....                                    | 46        |
| 4.11.1 Parametry rTMS .....   | 48        |
| 4.11.2 Bezpečnost rTMS .....  | 48        |
| 4.11.3 Výzkumné aplikace rTMS .....   | 49        |
| 4.11.4 Klinické možnosti rTMS .....   | 50        |
| 4.11.5 Kombinace rTMS s dalšími zobrazovacími a elektrofyziologickými metodami ....                 | 51        |
| 4.11.6 rTMS v kombinaci s farmaky a indukce procesů na buněčné úrovni.....                          | 51        |
| <b>5. rTMS v léčbě tinnitu .....</b>  | <b>53</b> |
| 5.1 Úvod .....  | 53        |
| 5.2 Jednotlivá aplikace rTMS vede k přechodné supresi tinnitu.....                                  | 53        |
| 5.2.1 rTMS temporálního a temporoparietálního kortexu .....   | 53        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.2.2 rTMS dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) .....  | 54        |
| 5.2.3 rTMS dorzálního anteriorního cingulátového kortexu .....  | 54        |
| 5.2.4 rTMS parietálního kortexu .....   | 55        |
| 5.3 Opakovaná aplikace rTMS v léčbě tinnitu .....   | 55        |
| 5.3.1 Opakovaná aplikace nízkofrekvenční rTMS .....   | 55        |
| 5.3.2 Délka trvání pozitivního účinku rTMS na symptomy tinnitu .....  | 55        |
| 5.3.3 Stimulační frekvence při terapii tinnitu .....  | 56        |
| 5.3.4 Lokalizace stimulační cívky .....   | 56        |
| 5.3.5 Farmakologické posílení účinku rTMS .....   | 57        |
| 5.3.6 Prediktory pozitivního klinického účinku rTMS.....  | 57        |
| 5.3.7 Neurobiologické mechanismy účinku rTMS v léčbě tinnitu.....   | 57        |
| 5.4 rTMS a metodologie výzkumu .....  | 58        |
| 5.5 Bezpečnost rTMS při léčbě tinnitu .....   | 58        |
| 5.6 Závěr.....  | 59        |
| <br><b>B. VLASTNÍ VÝZKUM, NÍZKOFREKVENČNÍ REPETITIVNÍ<br/>TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE V LÉČBĚ<br/>CHRONICKÉHO TINNITU .....</b> | <b>60</b> |
| 1. Úvod .....   | 61        |
| 2. Hypotéza .....   | 62        |
| 3. Cíle studie .....  | 63        |
| 4. Přínos studie.....   | 64        |
| 5. Soubor pacientů .....  | 65        |
| 5.1 Vstupní kritéria .....  | 65        |
| 5.2 Vylučující kritéria .....   | 65        |
| 5.3 Výběr pacientů pro naši studii .....  | 66        |
| 6. Průběh studie .....  | 69        |
| 6.1 Otorhinolaryngologické vyšetření .....  | 69        |
| 6.2 Strukturální MRI, „frameless stereotaxy“ .....  | 69        |
| 6.3 Terapie tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS .....   | 70        |
| 6.3.1 Aktivní stimulace.....  | 70        |
| 6.3.2 Sham stimulace.....   | 71        |
| 7. Hodnocení účinku stimulace.....  | 72        |
| 7.1 Použité hodnotící instrumenty .....   | 72        |
| 7.2 Analýza dat .....   | 72        |
| 8. Výsledky studie .....  | 73        |
| 9. Hlavní a nové výstupy studie, diskuse .....  | 88        |
| 10. Závěr .....   | 92        |
| <br><b>C. POUŽITÁ LITERATURA .....</b>  | <b>93</b> |



|   |            |
|---|------------|
| <b>D. PUBLIKOVANÉ PŮVODNÍ PRÁCE AUTORKY VE VZTAHU K<br/>TÉMATU POSTGRADUÁLNÍHO STUDIA .....</b> | <b>110</b> |
| <b>E. PŘÍLOHY.....</b>  | <b>112</b> |
| <b>F. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>   | <b>125</b> |

**A.**

**Teoretická část: Repetitivní transkraniální  
magnetická stimulace v léčbě tinnitu**

## 1. Úvod

Tinnitus je běžné a ve své vážné formě velmi obtěžující onemocnění, které lze definovat jako vjem zvuku, který nemá svůj vnější zdroj. Dle aktuálních průzkumů má s tinnitem zkušenost až 20% obyvatel Evropy, pro 2% z nich pak tinnitus znamená velmi vážný životní problém. Tinnitus je klinicky velmi heterogenní jednotkou, může nabývat mnoha rozdílných forem. Lze jej vnímat jako kontinuální i intermitentní zvonění, bzučení či šumění v uších, může být slyšen jednostranně, oboustranně či v celé hlavě. Tinnitus klasifikujeme na objektivní a subjektivní: objektivní forma tinnitu má svůj známý zdroj v těle pacienta, může být slyšena i okolím a lze ji ve většině případů úspěšně vyléčit. V naší práci se věnujeme mnohem častější, subjektivní formě tinnitu, u které zpravidla není znám specifický zdroj vnímaného zvuku a kterou slyší pouze pacient sám.

V minulosti byl tinnitus pokládán za primární onemocnění ucha. Ovšem zjištění, že tinnitus přetrvává i po přetěti auditivního nervu, znamenalo přesun výzkumu patofyziologie tinnitu na neuronální mechanismy centrálního nervového systému (CNS). V současnosti předpokládáme, že tinnitus vzniká na základě změn spontánní neuronální aktivity v CNS a na základě reorganizace tonotopických map. Mimo auditivních oblastí mozku se na vzniku tinnitu podílí i non-auditivní mozkové struktury. Tyto struktury jsou spojené s vědomou percepcí alterované neuronální aktivity vnímané jako tinnitus, s negativním emočním prožíváním tinnitu a s mechanismy učení, které napomáhají persistentnímu uvědomování si tinnitu. Všechny tyto struktury reprezentují teoretické cíle pro možnou terapeutickou intervenci, ať už se jedná o terapii farmakologickou či využití neinvazivních a invazivních stimulačních metod.

Tradičně užívané terapeutické přístupy jako je farmakoterapie, aplikace nejrozličnějších naslouchacích pomůcek či kognitivně behaviorální psychoterapie, mají pouze omezenou účinnost. V současnosti se proto hledají nové a efektivnější léčebné postupy, především metody stimulační. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní metoda, která je schopna pomocí elektromagnetické indukce navodit v povrchových vrstvách kortexu změny neuronální aktivity, které přetrvávají samotnou stimulační periodu. Jednotlivá aplikace rTMS na temporální a temporoparietální oblast vede k přechodnému snížení vnímaného tinnitu. Opakovaná rTMS aplikace vede u některých pacientů k redukci vnímaného tinnitu, která trvá několik dnů až měsíců. Prozatím nebyly nalezeny optimální stimulační parametry vedoucí k jednoznačně pozitivním a především dlouhotrvajícím výsledkům. Studie věnující se terapii tinnitu pomocí rTMS jsou zpravidla nejednotné v kritériích pro výběr pacientů, v metodice pro lokalizaci cívký nad požadovanou kortikální oblast a většinou neberou ohled na heterogenitu tinnitu a rozdílné osobnostní rysy pacientů. Z těchto důvodů je velmi obtížné jednotlivé

výsledky porovnávat a nastavit tak optimální individuální terapii.

Naše studie se zabývá terapií chronického farmakorezistentního subjektivního tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS a je tak jedním z výzkumů, který svými výsledky přispívá k optimalizaci terapie tinnitu touto neinvazivní stimulační metodou a jejímu případnému zavedení do standardní klinické léčby.

## **2. Sluchový aparát; anatomické a funkční poznámky**

Sluchový analyzátor se skládá z části periferní a centrální.

Periferní část je tvořena zevním, středním a vnitřním uchem a sluchově rovnovážným nervem.

Centrální část je tvořena sluchovou dráhou a příslušnými centry. Tomuto dělení odpovídá i dělení funkční (Obr. 1.) (Hybášek, 2006).

### **2.1 Anatomie auditivního systému**

Zevní ucho směřuje zvukové vlny do zevního zvukovodu, který vede k tympanické membráně. Střední ucho je dutina ve spánkové kosti, kde se nacházejí tři sluchové kůstky a dva malé kosterní svaly; m. tensor tympani a m. stapedius. Vnitřní ucho je tvořeno ze dvou v sobě uložených částí; kostěného a blanitého labyrintu. Kostěný labyrint je řadou kanálků uložených ve skalní kosti os temporale. Uvnitř těchto kanálků, obklopen perilymfou, se nachází blanitý labyrint naplněný endolymfou, tvořený utriculem, sakulem, třemi ductes semicirculares a ductus cochlearis. Kochleární část labyrintu je tvořena stočenou trubicí o délce 35 mm, tvořící  $2\frac{3}{4}$  závitů. Po celé své délce je rozdělena bazilární a Reissnerovou membránou do tří komor. Horní scala vestibuli a dolní scala tympani obsahují perilymfu a jsou spolu propojeny na vrcholu hlemýžďe malým otvorem nazývaným helicotrema. Na bazi hlemýžďe končí scala vestibuli na oválném okénku, které je uzavřeno stupátkem třmínku. Scala tympani je ukončena okrouhlým okénkem, otvorem v mediální stěně středního ucha, který je uzavřen pružnou sekundární bubínkovou membránou. Scala media a střední komora hlemýžďe, které obsahují endolymfu, jsou součástí blanitého labyrintu a nekomunikují se zbylými dvěma komorami.

Na bazilární membráně je umístěn Cortiho orgán obsahující vláskové buňky, vlastní receptory sluchu. Výběžky vláskových buněk pronikají tuhou membránou reticularis, která se opírá o Cortiho pilíře. Vláskové buňky jsou uspořádány ve 4 řadách, 3 řady zevních vláskových buněk jsou laterálně od tunelu tvořeného Cortiho pilíři a jedna řada vnitřních vláskových buněk je od tunelu mediálně. Člověk má v každém hlemýždi 20 000 zevních vláskových buněk a 3500 vnitřních vláskových buněk. Řady vláskových buněk kryje membrána tectorialis, do níž jsou zapuštěny špičky vlásků zevních vláskových buněk, nikoliv však vnitřních. Aferentní neurony, které se větví kolem bazí vláskových buněk, mají svá těla v ganglion spirale uvnitř modiolu, kostěného jádra, na němž je navinut hlemýžď. 90-95% těchto aferentních neuronů inervuje vnitřní vláskové buňky, pouze 5-10% jich inervuje četnější zevní vláskové buňky. V kontrastu k tomu většina eferentních vláken sluchového nervu končí na zevních, nikoli na vnitřních vláskových buňkách. Axony neuronů, které inervují vláskové buňky, tvoří sluchovou část statoakustického nervu a končí v dorzálním a ventrálním nucleus cochlearis prodloužené míchy. Celkový počet aferentních a eferentních vláken v každém nervu je okolo 28 000.

Vnitřní i zevní vláskové buňky mají shodnou strukturu, ale pouze bazální konec vnitřních vláskových buněk je v úzkém kontaktu s aferentními neurony. Z apikálního konce vláskových buněk vyčnívá 30-150 tyčinkovitých výběžků. Jediné kinocilium je nepohyblivé, ostatní tzv. stereocilia jsou tvořena paralelními vlákny aktinu, která jsou kryta různými izoformami myozinu. Shluk výběžků má uspořádanou strukturu, kdy výška stereocilií postupně narůstá podél osy směřující ke kinociliu.

#### **Sluchová dráha je čtyř neuronová:**

- prvním neuronem je ganglion spirale corti, jeho neurity se větví kolem bazí vnitřních vláskových buněk
- druhým neuronem jsou buňky v ncl. cochlearis ventralis, jehož neurity směřují přes corpus trapezoideum a buňky v ncl. cochlearis dorsalis s neurity křížícími se pod IV. komorou, všechna vlákna dále směřují přes lemniscus lateralis do dolního čtverohrbolí
- třetím neuronem jsou neurity buněk colliculi inferiores, které přes brachia dolních hrbolků končí v corpora geniculata medialis (CGM)
- čtvrtým neuronem jsou vlákna gangliových buněk CGM, která vytvářejí tractus geniculocorticalis (radiatio acustica), končící v primární kortikální oblasti, tj. v area 51, 41 a 42 temporálních laloků dle Brodmanna.

Na všech úrovních přepojování, tedy i v kůře je uspořádání tonotopické. V dráze jsou vymeženy neurony; ncl. corporis trapezoides, ncl. olivaris superior a ncl. lemnisci lateralis. Některá vlákna CGM odbočují do druhostranného CGM, do retikulární formace a do subst. grisea centralis (vegetativní spoje). Zpětnovazební struktury existují z kůry do CGM, kochleárních jader a Cortiho orgánu. Mediátory těchto eferentních drah jsou acetylcholin a kyselina gama-aminomáselná (GABA) (Nevšímalová, 2005).

Temporální kortex, oblast lokalizace kortikálních auditivních center, přechází dorzálně plynule do okcipitálního laloku, od parietálního laloku je oddělen hlubokým Sylviovým zářezem. Jeho přední část, polus temporalis, naléhá na kostní struktury baze lební a je podobně jako polus frontalis vulnerabilní na mechanické poškození. Horní zevní povrch; gyrus temporalis superior, obsahuje Heschlovy gyry transversy a tonotopicky uspořádanou sluchovou zónu; area 41, 42. V řečově dominantní hemisféře je oblast pro vnímání řeči; area 22. Kortikosubkortikální auditivní spoje probíhají přes corpus geniculatum mediale thalami. Přední část temporálního laloku je zapojena do limbického systému emocí a krátkodobé paměti. Na limbický systém je napojena oblast hipokampu; gyrus dentatus a cornu ammonis (Nevšímalová, 2005).

## 2.2 Fyziologie auditivního systému

Hlasitost zvuku koreluje s amplitudou zvukových vln a jeho výška s frekvencí. Amplitudu zvukové vlny vyjadřujeme pomocí relativní decibelové škály, kdy je síla zvuku v belech logaritmem poměru síly daného zvuku k síle zvuku standardního. Decibel (dB) je tedy 0,1 belu. Frekvence zvuku slyšitelného pro člověka se pohybuje od 20 do maximálně 20 000 Hz. Práh pro lidské ucho se mění s výškou zvuku, největší citlivost je v rozmezí 1000-4000 Hz (Ganong, 2005).

Zvuk je vjem vyvolaný podélnými vibracemi molekul zevního prostředí. Tyto vibrace, zvukové vlny, jsou zapsány jako změny tlaku na bubínkové membráně. Sluchový aparát má schopnost měnit tyto zvukové vlny na akční potenciály sluchových nervů. Membrána bubínku působí jako rezonátor, který opakuje kmity zdroje zvuku. Pohyby bubínku jsou předávány na rukojeť kladívka a sluchové kůstky působí jako pákový systém, který mění rezonanční vibrace bubínku na pohyby třmínku, které vedou k sérii postupujících vln v perilymfě scala vestibuli. Vlna stoupá vzhůru hlemýžděm v závislosti na frekvenci zvukových vln a po dosažení maxima prudce klesá. Na základě principu tonotopie dosahují vlny vysokých frekvencí maxima u baze hlemýždě a vlny nízkých frekvencí vrcholí blízko apexu (Ganong, 2005). Za tento princip je zodpovědná bazilární membrána, která díky své měnící se tuhosti a šíří směrem k helikotrematu působí jako frekvenční analyzátor. Postupující vlna rozkmitává i tektoriální a retikulární membránu. Pohybují-li se vzhůru, posouvá se tektoriální membrána vůči retikulární laterálně a tím se stereocilie ohýbají směrem k bazálnímu tělísku a vzniká depolarizační receptorový potenciál vláskové buňky. Při pohybu směrem dolů se cílie ohýbají mediálně a vzniká hyperpolarizační receptorový potenciál s útlumem akčního potenciálu. Pro tonotopickou organizaci kochley jsou nejdůležitější zevní vláskové buňky, jejichž délka roste od baze k vrcholu kochley (Trojan, 1996).

Zevní vláskové buňky jsou inervovány cholinergními eferentními vlákny z jader horního olivárního komplexu. Tyto buňky jsou schopné kontraktibility, při depolarizaci se zkracují a při hyperpolarizaci prodlužují. Buňky jsou hyperpolarizovány acetylcholinem secernovaným z eferentních vláken a zvyšují frekvenční selekci i citlivost vnitřních vláskových buněk (Ganong, 2005). Aktivita zevních vláskových buněk ovlivňuje nejen vnitřní vláskové buňky, ale současně je emitována retrográdně středoušní mechanikou a může být měřena jako tzv. otoakustické emise (Hybášek, 2006). Primárně senzorickými buňkami sluchového aparátu jsou vnitřní vláskové buňky drážděné uvedenými pohyby perilymfy, které vedou k tvorbě akčních potenciálů ve sluchových nervech. Membránový potenciál vnitřních vláskových buněk je okolo -60 mV. Pokud jsou stereocilia ohnuta směrem ke kinociliu, membránový potenciál klesá na přibližně -50 mV. Pokud je svazek výběžků tlačěn na stranu opačnou, je buňka

hyperpolarizována. Depolarizace či hyperpolarizace je úměrná stupni náklonu stereocilia ke kinociliu nebo od něho (Ganong, 2005). Frekvence akčních potenciálů v jednotlivých nervových vláknech je úměrná hlasitosti zvukového podnětu. Při nízké hlasitosti se v axonech objevují výboje jen při určité frekvenci a tato frekvence je pro různé axony různá v závislosti na části kochley, ze které vlákno pochází. Při vyšší hlasitosti mají výboje v jednotlivých axonech širší spektrum frekvencí (Ganong, 2005).

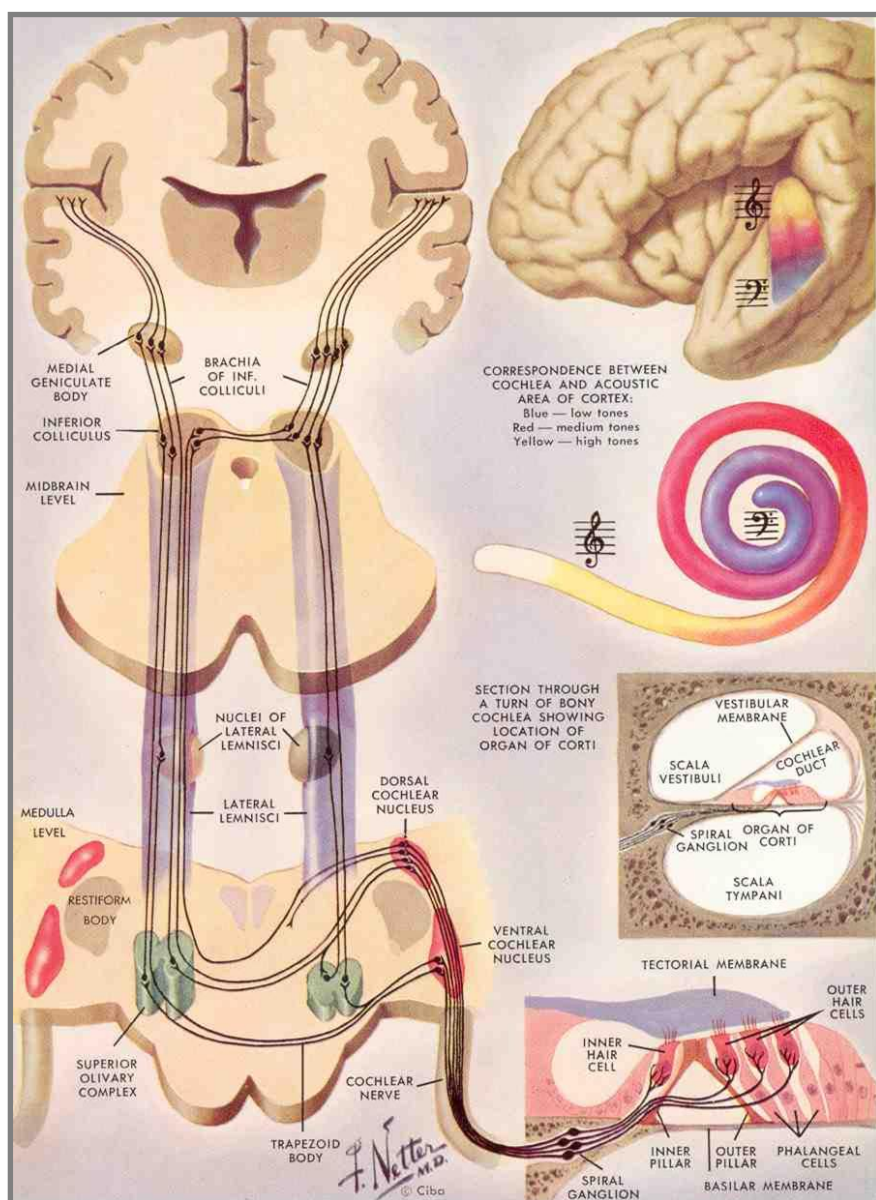
Pro správnou tvorbu akčního potenciálu je nezbytné uložení vláskových buněk. Jejich výběžky se nachází v endolymfě, zatímco baze jsou omývány perilymfou. Perilymfa je tvořena hlavně z plazmy, endolymfa je tvořena ve stria vascularis a liší se svým složením; vysokou koncentrací  $K^+$  a nízkou koncentrací  $Na^+$ . Velmi jemné výběžky nazývané „připojení vrcholů“ s mechanosenzitivními kationtovými kanály napojují špičku každého stereocilia k boku jeho vyššího souseda. Naklonění kratšího stereocilia k delšímu vede k prodloužení doby po kterou jsou tyto kanály otevřené, naopak vychýlení stereocilia opačným směrem tuto dobu zkracuje. I když jsou kanály pro kationty relativně nespecifické, vzhledem ke kontaktu s endolymfou s vysokou koncentrací kaliových iontů, vstupují do kanálů vnitřních vláskových buněk  $K^+$  a vyvolávají depolarizaci. Z vláskových buněk přechází draslík do podpůrných buněk těsnými spojeními, odkud se nakonec dostává do stria vascularis, kde je opět secernován zpátky do endolymfy. Do vláskových buněk vstupuje i  $Ca^{2+}$  a zároveň je uvolňován synaptický mediátor, pravděpodobně glutamát, vedoucí k depolarizaci aferentních neuronů, které jsou v kontaktu s vláskovou buňkou (Ganong, 2005).

Platí, že ve všech etážích sluchové dráhy je zachována tonotopika, neurony uložené ve vyšších etážích jsou aktivovány složitějšími podněty a na čisté tóny zde určitý počet neuronů nereaguje vůbec nebo málo. Dráha vedoucí ventrálním kochleárním jádrem do horního olivárního komplexu má přesné tonotopické členění a slouží k frekvenční analýze zvuku v horní olivě. Díky aferentaci z obou uší je tu poprvé uskutečněna binaurální interakce nutná k prostorové lokalizaci zvuku. Dorsální kochleární jádro má funkci odlišnou. Aktivita jeho neuronů je určitou frekvencí buzena, jinou (sousední) tlumena. Určitý typ neuronů reaguje jen útlumem, jiný jen při frekvenční modulaci apod. V dolním kolikulu jsou vedle tonotopicky řazených neuronů reagujících na určitou frekvenci také neurony reagující na směr frekvenční modulace a její frekvenční pásmo. V okrajových strukturách tohoto jádra konvergují somatické a vestibulární vstupy se sluchovou aferentací (Trojan, 1996).

Umístění tónů v primární sluchové kůře zvířat je topicky uspořádané, jakoby byl hlemýžď rozvinut a položen na kůru. U lidí jsou nízké tóny promítány do sluchové kůry anterolaterálně a vysoké posteromediálně (Ganong, 2005). Kůra je členěna i do vertikálních sloupců, které reagují např. dle druhu dominance na stimuly z pravého či levého ucha. Asi 50%



neuronů této oblasti nereaguje na jednoduché tóny, ale např. jen na široké pásmo tónů. Některé neurony jsou opakováním podnětu jednou buzeny, jindy tlumeny. Některé neurony vyžadují k aktivaci obrácení pozornosti ke zdroji zvuku, jiné závisí na stupni bdělosti a na specifickém druhu hlasového projevu. V asociačních oblastech není tonotopie již tolik pravidelná. V jedné oblasti mohou být zastoupeny pouze nízké frekvence nebo různé frekvence vedou k aktivaci jediného neuronu. Aktivita neuronů sekundárních oblastí vykazuje ještě větší specifitu reakcí, až 75% neuronů na jednoduché tóny vůbec neodpovídá (Trojan, 1996) (Obr. 1.).



**Obr. 1.** Schematické znázornění struktur auditivního systému, (B. Langguth et al., 2006).

### 3. Tinnitus

#### 3.1 Úvod

Tinnitus pochází z latinského slova „tinire“, tzn. znít nebo zvonit. Jedná se o běžný a ve své vážné formě velmi obtěžující symptom, který lze charakterizovat jako percepci zvuku při absenci jeho zevního zdroje. Tinnitus má mnoho různých forem; může se jednat o nepřetržité hučení, šumění, zvonění, syčení či o kombinaci těchto nebo jiných sluchových vjemů. Tinnitus může být slyšen jedním uchem, oboustranně či v celé hlavě. Může být slyšen neustále, přerušovaně či nabývat pulzního charakteru. Intenzita zvukového vjemu může kolísat od diskrétního zvuku těsně nad zvukovým prahem až po zvuky s intenzitou, kterou nelze maskovat žádným zvukem z okolního prostředí (Langguth et al., in press). Výraz tinnitus popisuje pouze fenomén, nevypovídá nic o příčině vzniku tohoto stavu, jeho dalším průběhu či následcích. Skutečnost, že člověk slyší něco, co jiní neslyší, je jeden ze stěžejních problémů pacientů trpících tímto fenoménem. Většina pacientů trpících tinnitem by ráda vyměnila svůj tinnitus například za „viditelnou ruku v sádře“. Tinnitus je velmi častou stížností zejména starších osob, ne zřídka se stává velmi obtěžujícím a závažným způsobem narušuje život pacienta (Thora, 2005).

Tinnitus je symptom, který může být spojen v podstatě se všemi poruchami, které postihují auditivní systém, stejně tak i s lézemi v kterékoliv části auditivní dráhy. Mimo to jsou se vznikem tinnitu spojovány např. poruchy a úrazy v oblasti temporomandibulární či cervikální. Za významný rizikový faktor je považován psychický stres. Obecně je ale přijímán názor, že ve většině případů je příčina tinnitu multifaktoriální (Langguth et al., in press). Z výše uvedeného vyplývá, že tinnitus je patologickým fenoménem interdisciplinární povahy. Pacientům trpícím tinnitem se věnují lékaři z oboru otorinolaryngologie, neurologie, psychiatrie a rehabilitace. I přesto ale není výjimkou, že zjevná příčina tinnitu není nikdy nalezena (Thora, 2005). Studium tinnitu se těší značnému zájmu výzkumníků, a to nejen pro snahu o objasnění samotné patofyziologie vzniku tinnitu, ale především pro možnost studia neuroplasticity a reorganizace v mozku dospělého člověka.

#### 3.2 Klasifikace tinnitu

Tinnitus klasifikujeme na objektivní a subjektivní formu. Objektivní forma má známý zdroj zvuku v těle pacienta a v některých případech může být slyšitelná i ostatními lidmi. Subjektivní tinnitus je vnímán pouze pacientem samotným a chybí zde známý specifický zdroj tohoto zvuku.

- **Objektivní tinnitus** má svůj vnitřní akustický zdroj, který aktivuje kochleu, tento zvuk může být slyšen i ostatními lidmi (Chung, 1984). Objektivní tinnitus se vyskytuje velmi zřídka,

je měřitelný, lze ho přes mikrofon nahrát, má mechanický zvukový zdroj. Objektivní tinnitus vzniká například křečí středoušních svalů, turbulencí krve v zúžených tepnách a /nebo v cévních nádorech v oblasti hlavy a krku. Příčiny lze obvykle léčit (Thora, 2005).

- **Subjektivní tinnitus** slyší pouze pacient sám a předpokládáme, že má vnitřní akustický zdroj (Chung, 1984). U subjektivního tinnitu neexistuje zevní ani vnitřní měřitelný zdroj zvuku, tedy nic, co vyvolává mechanické sluchové vlny. Funkčními zobrazovacími metodami centrálního nervového systému lze ale prokázat, že i u těchto pacientů se aktivují mozková sluchová centra (Thora, 2005). Subjektivní tinnitus je jednoznačně nejčastější formou tinnitu.

Dle délky trvání tinnitus rozdělujeme na akutní a chronický:

- **Akutní tinnitus** trvá méně než 3 měsíce
- **Chronický tinnitus** trvá 3 měsíce a déle. Z terapeutického pohledu se rozlišují dva typy chronického tinnitu. *Chronický dekompenzovaný tinnitus* je forma tinnitu, která pacienty vede k vyhledání lékařské péče a život postiženého je jím víceméně negativně poznamenán. *Chronický kompenzovaný tinnitus* naproti tomu pacientům nevadí a jejich život neovlivňuje negativním způsobem (Thora, 2005).

### 3.3 Epidemiologická data

Z padesátých let minulého století pochází výzkum s překvapujícími výsledky (Heller, 1953). Pokud zdravé dobrovolníky shromáždíme v bezhlučném naprosto izolovaném prostředí, 94% z nich bude vnímat tinnitus. Výzkum lze interpretovat i následujícím způsobem: téměř všichni tito dobrovolníci trpěli tinnitem, ten ovšem byl natolik tichý, že byl slyšitelný pouze uvnitř zcela izolovaného prostoru. Znamenalo by to, že procesy zvyšující intenzitu vnímání jsou důvodem uvědomování si tinnitu a tinnitus je fenomén, který vnímají za určitých „příznivých“ okolností všichni lidé a pouze u někoho se zesilující mechanismus rozvine a zvuk zesílí tak, že člověk svým tinnitem trpí (Thora, 2005). Z popsaného vyplývá, že údaje o výskytu tinnitu jsou v jistém smyslu relativní, v jednotlivých populacích se mohou lišit a nemusí přesně odpovídat definovaným kritériím tinnitu.

V České republice neexistují rozsáhlejší průzkumy týkající se výskytu tinnitu v populaci. Následující data popisují aktuální stav v USA a Evropě. V USA má s tinnitem zkušenost 25,3% dospělých lidí (50 milionů), 7,9% dospělých obyvatel USA trpí tinnitem velmi často (16 milionů) (Shargorodsky, Curhan & Farwell, 2010) a 1-3% těchto postižených trpí těžkou až devastující formou, která znemožňuje běžné denní aktivity (Bauer 2004). Epidemiologické studie ukazují na srovnatelnou prevalenci i v Evropě (Axelsson & Ringdahl, 1989). Z rozsáhlého norského průzkumu vyplývá, že z více než 50 000 dospělých trpících tinnitem, je

21,3% mužů a 16,2% žen svým tinnitem významně rušeno a pro 4,4% mužů a 2,1% žen znamená tinnitus zásadní zásah do života (Krog, 2010). Z průzkumu, který realizovala německá svépomocná organizace pro osoby trpící tinnitem, „Deutsche Tinnitus Liga“, v německém prostředí vyplývá, že téměř 19 milionů Němců má anebo už někdy zažilo ušní šelest, téměř 2,7 milionů Němců splňuje kritéria pro chronický tinnitus a konečně 1,5 milionu je tinnitem postiženo tak, že vyhledá odbornou pomoc (www.tinnitus-liga.de). Tinnitus je častější u mužů než u žen, jeho prevalence se zvyšuje s věkem a dle některých odhadů brání až 1 z 200 dospělých osob vést plnohodnotný život (Chung, 1984). I když epidemiologická data, která máme k dispozici, pochází především z USA a Evropy, studie zabývající se incidencí tinnitu v ostatních oblastech světa naznačují, že tinnitus je závažným zdravotním problémem na celém světě (Khedr et al., 2010a).

### **3.4 Závažnost tinnitu**

Závažnost tinnitu je často spojována s jeho hlasitostí, ovšem ne vždy to odpovídá skutečnému stavu. Existují pacienti trpící extrémně hlasitým tinnitem, kteří jsou jím jen minimálně postiženi, na druhé straně existují pacienti pro které je už i tichý tinnitus invalidizující. Pro závažnost tinnitu je určující jeho negativní dopad, to znamená individuální reakce postiženého. Subjektivní Mini-tinnitus-dotazník sestávající z 12 otázek, vyvinutý dr. G. Goebalem a prof. W. Hillerem na psychosomatické klinice Roseneck v Německu umožňuje pacientům samostatné provedení a vyhodnocení. Výsledkem testu je zařazení do 4 skupin závažnosti (Thora, 2005) (Příloha 1).

#### Stupeň závažnosti I

Pacient je tinnitem postižen pouze minimálně, tinnitus je buď velmi tichý, pacient ho nevnímá nebo mu vůbec nevádí. Postižený je schopen normálního fungování v běžném životě. Nevyskytují se symptomy, jež by přesahovaly lehkou poruchu koncentrace nebo pozornosti, zvýšenou podrážděnost nebo lehké poruchy spánku.

#### Stupeň závažnosti II

Postižení tinnitem se při tomto stupni hodnotí jako střední. Život pacientů je v některých oblastech postižen. Zpravidla existují situace, kdy takto postižení svůj tinnitus nevnímají, např. v hlučném prostředí. Ale jsou i situace, kdy je tinnitus vnímán jako výrazný a velmi obtěžující, např. v tichém prostředí či ve stresové situaci. Negativní dopady tinnitu se projevují v koncentraci, spánku, celkové podrážděnosti, nervozitě, ztrátě motivace a životní radosti.

### Stupeň závažnosti III

Zatížení tinnitem lze označit jako těžké. Pacient je ve většině oblastí omezen a není schopen vést plnohodnotný život. Pacienti svůj tinnitus vnímají permanentně. U takto postižených se rozvíjí psychické poruchy, zpravidla se jedná o poruchy přizpůsobení, depresivní rozlady a úzkostné poruchy. Téměř vždy jsou přítomny symptomy jako vážné poruchy spánku, poruchy koncentrace a zvýšená intrapsychická tenze. Velmi často se tito pacienti svým tinnitem zaobírají nepřetržitě, trápí je neustálé obavy, pesimistické scénáře, málo co vzbudí zájem či radost, schází motivace a narůstá sklon k sociálnímu stažení.

### Stupeň závažnosti IV

Tento stupeň postižení se hodnotí jako velmi vážný. Pacient je ve většině oblastí života svým tinnitem masivně postižen, je pro něj téměř nemožné vést normální život. Tinnitus je bez výjimek vnímán neustále. Povolání lze vykonávat jen s velkými obtížemi, soukromý život se řídí především tinnitem a v podstatě je život takto postiženého pacienta ovládán pouze tinnitem. Výše zmíněné psychické poruchy jsou výrazněji vyjádřeny. Pacient se nepřetržitě zaobírá svým tinnitem, motivace i radost z dříve oblíbených aktivit je výrazně omezena, objevují se pocity insuficience, ztráta perspektivy, spánek je zásadně postižen a nepřináší očekávaný odpočinek, je přítomen neustálý strach, napětí a často i vyhubé chování (Thora, 2005).

## **3.5 Příčiny tinnitu**

V minulosti byl tinnitus považován jednoznačně za problém sluchového aparátu. Současný výzkum ale identifikoval i struktury CNS, které se podílejí na patofyziologických mechanismech vzniku tinnitu (De Ridder, 2011a). Dnes je obecně přijímán názor, že tinnitus je klinicky heterogenní jednotkou, a to s ohledem na svou etiologii, percepční charakteristiky a doprovodnou symptomatiku. Problémy spojené s tinnitem nespočívají pouze v percepci nechtěného zvuku, tedy fenoménu, který zaměstnává v různé míře naši pozornost, ale je též významným faktorem ovlivňujícím emoční, kognitivní a paměťové funkce. Mnoho pacientů trpících tinnitem uvádí přítomnost symptomů jako je frustrace, zlost, úzkost, deprese a podrážděnost; a jsou to právě tyto symptomy, které mají zásadní význam pro výslednou závažnost vnímaného tinnitu (Langguth, 2011). Tinnitus tedy reprezentuje velmi rozšířený a potencionálně nebezpečný stav s širokou škálou symptomů, které významně zatěžují a signifikantně zhoršují kvalitu života postižených a tím tinnitus přesahuje klasickou definici „pouhé“ ušní choroby (Vio & Holme, 2005).

Tinnitus je symptom, který může být spojen v podstatě se všemi poruchami periferního a centrálního sluchového systému. Mezi nejčastější příčiny tinnitu patří poruchy na úrovni

kochleární; náhlá ztráta sluchu, hlukové trauma, presbycusis či užívání ototoxických látek. Ke vzniku tinnitu vedou rovněž patologické stavy týkající se středouší jako je morbus Menière či otosklerosis. Tinnitem se zpravidla manifestuje i neurinom akustiku. Vzácně je tinnitus způsoben ischemickými či neuroplastickými lézemi centrálního auditivního systému. Léze na úrovni centrálního auditivního systému mají pravděpodobně společnou schopnost indukovat změny na úrovni systému inhibice a excitace v rámci auditivních drah. Lze se domnívat, že tyto změny jsou schopny vést k abnormální neuronální aktivitě, která je posléze vnímána jako tinnitus (Langguth et al., in press).

Frekvence vnímaného tinnitu obvykle odpovídá frekvenci ztráty sluchu, (Norena et al., 2002) která je u pacientů trpících tinnitem pravidelným nálezem. Ale i u pacientů s klinicky normálním sluchovým nálezem je často přítomno kochleární poškození (Weisz et al., 2006) či poškození vnějších vláskových buněk (Roberts et al., 2008). Se vznikem a perzistencí subjektivního tinnitu jsou spojovány též poruchy temporomandibulárního skloubení a úrazy v cervikální oblasti (Levine, 1999). Somatosenzorické vstupy (n. trigeminus a C2 aferentace) jsou ve vzájemné interakci s centrálními auditivními drahami již na úrovni ncl. cochlearis dorsalis, což nám poskytuje teoretické vysvětlení pro možnost vzniku tinnitu v souvislosti s poškozením somatosenzorické aferentace (Roberts et al., 2010).

S nástupem tinnitu jsou velmi často spojovány psychické faktory, především stres. Např. studie realizovaná v komunitě kambodžských uprchlíků zjistila, že v této skupině s vyšší prevalencí posttraumatické stresové poruchy (PTSD) trpí až 50% lidí tinnitem (Hinton et al., 2006). Předpokládá se, že psychické faktory mohou tinnitus zhoršovat či k němu přímo vést (Rauschecker et al., 2010).

Obecným názorem ovšem je, že ve většině případů je vznik tinnitu multifaktoriální. Tedy, jakákoliv kombinace zmíněných poškození (poškození auditivní či somatosenzorické aferentace společně s abnormální aktivitou centrálních struktur např. po traumatu, ischemii, duševní poruše) může být významná pro vznik tinnitu. Tinnitus který za běžných okolností spontánně vymizí, může přetrvávat v přítomnosti stresových faktorů (De Ridder et al., 2011a). Tato multifaktoriální geneze tinnitu je považována za nejpravděpodobnější v případě posttraumatického tinnitu, např. po akutním zvukovém traumatu (Hoffer et al., 2010). Faktory stojící za vznikem tinnitu se mohou lišit od faktorů, které jsou spojené s jeho perzistencí. Po expozici hluku je tinnitus ve většině případů vnímán pouze přechodně a jen u menšiny se tinnitus stane trvalým vjemem (Ortmann et al., 2011). Známe mnoho etiologických faktorů spojených se vznikem tinnitu, každý má pravděpodobně své specifické patofyziologické vzorce vedoucí ke změnám neuronální aktivity. Tyto různé patofyziologické mechanismy vedou ale ke společnému výsledku, tj. k fantomové percepci zvuku. Odlišné patofyziologické vzorce se

pravděpodobně nakonec překrývají a vedou ke stejnému patologickému fenoménu na úrovni inhibičních a excitačních mechanismů CNS. Různá etiologie je předpokládána i u tinnitu objektivního. Typickou formou tohoto tinnitu je jeho pulzatilní forma synchronizovaná s akcí srdeční. Pulzatilní tinnitus vzniká nejčastěji na základě patologie vaskulární jako je aneurysma, A-V malformace, stenóza či disekce (Langguth et al., in press). Hlavních známé příčiny tinnitu uvádí přehled (Příloha 2).

### **3.6 Rizikové faktory tinnitu**

Jak bylo řečeno výše, existuje celá řada etiologických faktorů a zejména kombinace těchto faktorů je považována za relevantní pro možný vznik tinnitu. Žádný ze zmíněných faktorů jako takový ale nevede zcela jednoznačně k jeho vzniku. Lze tedy konstatovat, že neexistují žádné specifické faktory, podle kterých by bylo možné rozvoj tinnitu s jistotou predikovat. Faktory, které v jisté míře mohou přispívat ke vzniku tinnitu, jeho udržování či prohloubení, můžeme rozdělit do 3 skupin. Jedná se o psychický stres, osobnostní rysy pacientů a skupinu rizikových faktorů vedoucích k rozvoji poruch sluchového aparátu. U jednotlivých pacientů s tinnitem zpravidla existují různě rozvinutá poškození sluchu. Proto lze rizikové faktory pro postižení sluchu uplatnit i pro rozvoj tinnitu (Thora, 2005).

#### **3.6.1 Psychický stres**

Mimo výše zmíněné studie skupiny kambodžských uprchlíků, u kterých byla zjištěna asociace tinnitu s PTSD, byl tinnitus zařazen i mezi významné suicidální rizikové faktory u starší populace (Jonson & Walker, 1996). Obecně byla přijímána představa, že stres dokáže tinnitus indukovat či zvýšit jeho intenzitu, resp. že tíže tinnitu je závislá na míře stresu (Henry & Wilson, 2001) a zároveň, že tinnitus vede ke stresovým reakcím. Tato představa se opírala především o empirická data vycházející ze subjektivních výpovědí nemocných (Hazell et al., 1985).

S. Hébert se ve své studii snažila objektivizovat tuto obecně přijímanou představu závislosti tíže tinnitu na míře stresu. Vycházela z analogie se studiemi, kdy expozice vnějšímu hlasitému zvuku vedla ke stresové reakci na úrovni osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) (Waye et al., 2002). Předpokládala, že i expozice zvuku bez vnějšího zdroje povede k měřitelným fyziologickým změnám na úrovni HPA osy. Výsledky studie opravdu potvrdily, že pacienti, kteří svůj stav vnímají jako velmi vážný, vykazují chronicky zvýšené plazmatické koncentrace kortizolu, a taktéž i nižší toleranci k vnějšímu hluku ve srovnání s kontrolní skupinou a s osobami, které svůj tinnitus nevidí jako významný problém.

Předpokládá se, že někteří pacienti mají k rozvoji tinnitu významnější psychologické predispozice než jiní (Nodar, 1996), tak jako existují individuální rozdíly v reaktivitě na

stresové podněty. Dlouhodobá expozice vysokým plazmatickým koncentracím kortizolu vede k „down-regulaci“ glukokortikoidních receptorů a tedy ke zvýšené reaktivitě HPA osy na stresové podněty. Skutečnost, že v Cortiho orgánu jsou přítomny glukokortikoidní receptory, které odpovídají jak na systémový stres, tak na hlukovou stimulaci a přispívají k mechanismu „down-regulace“, by řadila Cortiho orgán a jeho možná poškození mezi příčiny rozvoje tinnitu, a taktéž by uvedla do příčinné souvislosti tíži tinnitu, míru anxiety, změny ve sluchovém orgánu a aktivitu HPA osy.

V každém případě, pokud se tinnitus z jakékoliv příčiny vyvine u osob, které jsou ve větší míře citlivé ke stresu či hluku, je pravděpodobné, že přítomnost tinnitu u těchto osob bude mít větší psychologický dopad, bude vnímán mnohem tíživěji. Tato vyšší vnímavost bude dále lépe udržována stálou expozicí nepříjemnému zvuku a s časem se schopnost tolerance ke zvukům bude dále snižovat (Hébert et al., 2004). Zdá se tedy, že závažnost tinnitu závisí do jisté míry na individuální reaktivitě ke stresovým podnětům a hluku. U senzitivních pacientů často dochází ke vzniku jakéhosi bludného kruhu:

*Aktuální situace se pacientovi jeví jako neřešitelná či ohrožující → organismus odpovídá stresovou reakcí → tinnitus se stává zřetelnějším → zvýraznění tinnitu je pacientem vnímáno jako ohrožující → úroveň stresu stoupá → tinnitus je vnímán ještě silněji (Thora, 2005).*

### **3.6.2 Osobnostní rysy, adaptační strategie a depresivita**

Studie B. Langgutha (Langguth et al., 2007) se zabývala předpokládanou závislostí tíže tinnitu na míře depresivní symptomatiky a osobnostních rysech pacienta. Závažnost a kvalita zmíněných jednotek byla zjišťována pomocí subjektivních dotazníků. Korelací těchto dotazníků bylo zjištěno, že pacienti s osobnostními rysy jako je výrazná soutěživost, sebestřednost či iritabilita, prožívají svůj tinnitus tíživěji. Tento nálezní autoři vysvětlují nízkou mírou schopnosti adaptace na stav, který neodpovídá očekáváním a neumožňuje zvládnout složité situace tak dobře jako dříve. Tento stav vede k nárůstu frustrace, tenze a iritability a tím dále prohlubuje subjektivní tíži tinnitu.

Signifikantní závislost zjistili autoři též mezi tíží tinnitu a depresivní symptomatikou (Milerová et al., accepted). Mezi pacienty s chronickým tinnitem je výskyt depresivní poruchy velmi častý. Tato skutečnost dle B. Langgutha může ukazovat na nedostatečnou schopnost adaptace depresivních jedinců, tedy na nedostatečnou míru habituace k symptomům tinnitu, na současnou přítomnost predispozice k depresivní poruše i k tinnitu u jedné osoby či jednoduše na fakt, že tinnitus jako takový k rozvoji depresivní poruchy vede.

Studie R. Budda (Budd, 1996) se zabývala vztahem mezi závažností tinnitu a schopností



adaptace postiženého jedince. Vycházela z překvapujícího faktu, že i přes vysokou prevalenci tinnitu v populaci, pouze malé množství pacientů vnímá svůj tinnitus jako velmi obtěžující. Proč se tedy někteří pacienti bez problémů tinnitu přizpůsobí a pro druhé tinnitus představuje velmi vážný životní problém? Z výsledků vyplynulo, že postižení si osvojují různé typy adaptačních mechanismů, autory označené jako efektivní a maladaptivní styl. Postižení s maladaptivním typem adaptace unikají často do fantazií o životě bez tinnitu, modlí se za jeho vymizení, typické jsou katastrofické scénáře ohledně vlivu tinnitu na zdraví a obavy z blízícího se „nervového zhroucení“. Tito pacienti mívají i autoakuzační myšlenky, kterými vysvětlují vznik tinnitu a své následné utrpení. Maladaptivní styl adaptace je spojen s nárůstem závažnosti tinnitu, anxiety i depresivní symptomatiky. Postižení s efektivním stylem adaptace užívají široké spektrum adaptivních strategií, které jim umožní tinnitus akceptovat. Jednotlivým rysem této adaptace je sebepovzbuzování v boji s tinnitem, např. vědomé odvádění pozornosti, zaměření pozornosti směrem na jiné myšlenky, přičemž se postižení často stávají aktivnějšími, nachází si nové koníčky a zájmy. Překvapujícím výsledkem studie je skutečnost, že tento efektivní adaptační mechanismus nekoreluje se snížením vnímané závažnosti tinnitu, ani s nižší psychickou zátěží, jak bychom předpokládali.

### **3.6.3 Onemocnění sluchového aparátu**

Poruchy sluchu, jejichž příčinou je presbycusis a hluk jsou nejdůležitějšími rizikovými faktory pro rozvoj tinnitu. Příčinou presbycusis je s věkem postupný fyziologický úbytek počtu smyslových a gangliových buněk, snižující se poddajnost bubínku, sluchových kůstek a labyrintových okének. Známky stárnutí pozorujeme nejdříve v oslabené percepci vysokých tónů, přičemž nemocní mají oboustrannou souměrnou nedoslýchavost s občasným tinnitem.

Přetížení sluchu hlukem je v současnosti velmi časté. Pro poruchy sluchu je důležité hlukové pásmo od 95 dB až do hlasitosti přesahující 170 dB, kdy již vznikají změny na bubínku a sluchových kůstkách. Kromě hlasitosti hrají důležitou úlohu frekvence, šíře zvukového spektra, kontinuita nebo pulznost hluku a délka expozice. Sluchová únava je stav vznikající přetížením sluchového aparátu a je podmíněn především metabolickou dekompenzací pracovně přetížených vláskových buněk, při intenzitách nad 115 dB nastupuje zpravidla tinnitus. Ultrakrátké působení zvukové intenzity 95 až 130 dB může působit náhlou ztrátu sluchu, která je zpravidla dočasná. Charakteristický je zde strmý pokles ve středně vysokých frekvencích, v tomto pásmu také vzniká tinnitus, který často přetrvává a pro postižené bývá nejtěživějším symptomem. Otoklerosis, dominantně dědičné onemocnění bílé rasy, je často spojeno s tinnitem, kterým trpí asi dvě třetiny nemocných, nejčastěji v podobě hučení, vzácněji je šelest pulzní, někdy stojí zcela v popředí stesků (Hybášek, 2006).

## 3.7 Patofyziologie tinnitu

### 3.7.1 Animální modely tinnitu

Animální modely nám umožňují nejen lépe pochopit biologickou podstatu tinnitu, ale především umožňují testovat farmaka, chirurgické a stimulační techniky, u kterých předpokládáme teoretickou možnost suprese tinnitu.

- ***Behaviorální animální modely tinnitu***

První behaviorální animální model tinnitu byl navržen Jastreboffem (Jastreboff et al., 1988) s cílem potvrdit salicyláty jako induktor tinnitu. Stejného testovacího paradigmatu, „lick suppression paradigm“, bylo užito ve výzkumu hlukem indukovaného tinnitu (Heffner & Harrington, 2002). Závěry této studie jsou analogické k situaci známé u lidí: dlouhodobá expozice zvuku o vysoké hladině hlasitosti vede pouze u části exponovaných k poruše sluchu a stejně tak pouze u části exponovaných k rozvoji tinnitu.

Schopnost salicylátů ve vysokých dávkách indukovat tinnitus u laboratorních hlodavců byla využita i při dalších behaviorálních modelech (Guitton et al., 2003). U některých hlodavců stejně jako u lidí dochází k rozvoji trvalého tinnitu, u jiných k rozvoji tinnitu přechodného a konečně k rozvoji tinnitu vůbec nemusí dojít. Behaviorální modely byly vyvinuty např. i za účelem určení výšky tinnitu (Yang et al., 2011). I zde byly výsledky konzistentní se situací u lidí: výška tinnitu přibližně odpovídala frekvencím ztráty sluchu.

- ***farmakologické animální modely tinnitu***

Stavy, které vedou k rozvoji tinnitu jako je hlukové trauma, stárí či vysoké dávky salicylátů, vedou k redukci inhibice na úrovni centrálního auditivního systému (Bauer et al., 2000). Předpokládá se, že snížená inhibice v centrálním auditivním systému vede ke zvýšení neuronální excitability a tím i k větší pravděpodobnosti rozvoje tinnitu. Logicky by tedy posílení inhibičních mechanismů mělo vést k redukci percepce tinnitu.

Nimodipin, antagonist kalciových kanálů, má schopnost suprimovat salicyláty a quininem indukovaný tinnitus u hlodavců (Wang et al., 2000). Ovšem analogická studie mezi pacienty trpícími tinnitem (Davies et al., 1994) vedla k opačným výsledkům; ve většině případů neměl nimodipin na tinnitus žádný vliv nebo ho dokonce zhoršil. Tuto diskrepanci lze vysvětlit rozdílnou etiologií tinnitu, nimodipin byl efektivní v případě tinnitu navozeného farmakologicky a neefektivní v případě stárí, nejčastější příčiny tinnitu u lidí (Nicolas-Puel et al., 2002).

Tiagabin, látka inhibující vychytávání GABA a gabapentin, analog GABA, by měl být

schopen snížit koncentraci GABA v CNS. Proto byla u těchto látek předpokládána schopnost suprese tinnitu (Brozoski et al., 2007). Výsledky ovšem ukázaly, že zatímco tiagabin nemá na tinnitus efekt žádný, gabapentin tinnitus suprimuje. Při následných klinických zkouškách mezi pacienty trpícími chronickým tinnitem, neměl ale ani gabapentin očekávaný pozitivní efekt (Witsell et al., 2007).

Vigabatrin, antiepileptikum zvyšující koncentraci GABA cestou inhibice degradačních procesů, zcela eliminoval tinnitus u hlodavců (Brozoski et al., 2007). Po vysazení této látky došlo u pokusných zvířat ke znovu objevení tinnitu. Stejně tak i animální studie z roku 2011 potvrdila schopnost vigabatrinu suprimovat hlukem indukovaný tinnitus (Yang et al., 2011). Výsledky zmíněných studií naznačují, že zvýšením endogenní koncentrace GABA lze teoreticky docílit pozitivního terapeutického efektu v léčbě chronického tinnitu.

Další z animálních studií podporující model tinnitu vycházejícího ze ztráty inhibice, je založena na podávání esenciální aminokyseliny taurinu, která je inhibičním neuromodulátorem na GABA a glycinových receptorech (Brozoski et al., 2010). Přidání taurinu do potravy laboratorních hlodavců vedlo k supresi hlukem navozeného tinnitu, i když ten se po přerušení aplikace znovu objevil.

Excesivní excitační neurotransmise mediovaná NMDA (N-methyl-D-asparagová kyselina) a non-NMDA glutamatergními receptory reprezentuje další potenciální mechanismus vzniku tinnitu a tedy i teoretický farmakoterapeutický cíl. Základem tohoto modelu vzniku tinnitu jsou studie demonstrující skutečnost, že aplikace salicylátů vede k zesílení NMDA post-synaptické transmise n. VIII. ve vnitřním uchu (Guitton et al., 2003). Pro potvrzení této hypotézy byly laboratorním hlodavcům aplikovány salicyláty ve vysokých dávkách za účelem indukce tinnitu. Salicyláty indukovaný tinnitus byl posléze suprimován oboustrannou aplikací NMDA antagonistů (MK801, gacyclidin) do oválného okénka kochley (Guitton et al., 2005). Tuto „kochleární NMDA hypotézu“ v jisté míře podporuje i výzkum, ve kterém došlo u 4 z 6 pacientů s unilaterálním transientním tinnitem k částečnému zmírnění tinnitu po aplikaci gacyklidinu do oválného okénka (Wenzel et al., 2010). Zatímco se lokální aplikace NMDA antagonistů zdá být efektivní v léčbě salicyláty indukovaného tinnitu, celková terapie memantinem, který je antagonistou NMDA receptorů, nevede u laboratorních hlodavců k žádným pozitivním výsledkům (Lobarinas et al., 2006). Stejně tak selhala celková léčba memantinem i u pacientů trpících chronickým tinnitem.

Antiepileptikum karbamazepin blokující napětově řízené sodíkové kanály je klinicky užíváno k supresi tinnitu s částečně pozitivními výsledky. Asi polovina postižených referuje po jeho aplikaci zlepšení, zbývající pacienti nemají z jeho aplikace žádný profit (Sanchez et al., 1999). U laboratorních hlodavců vede pouze určitá dávka karbamazepinu (15 mg/kg) k supresi

tinnitu, zatímco vyšší či nižší dávky jsou zcela bez efektu (Zheng et al., 2008).

Schopnost skopolaminu, který je kompetitivní antagonist M1 acetylcholinergních receptorů, blokovat up-regulaci markerů neuroplasticity (c-fos a arg3.1) v auditivním kortexu, vedla k teorii, podle které by skopolamin teoreticky mohl mít preventivní vliv na salicyláty indukovaný tinnitus (Wallhauser-Franke et al., 2006).

Farmakoterapie tinnitu se zaměřuje především na látky, které inhibují sodíkové resp. kalciové kanály nebo zesilují resp. suprimují excitační nebo inhibiční neurotransmisi. Vzhledem ke skutečnosti, že kaliové kanály hrají klíčovou roli v regulaci nervové plasticity a excitability, reprezentují další teoreticky významný cíl ve farmakoterapii tinnitu (Lawson & McKay, 2006). Kv7 kaliové kanály regulují aktivitu v periferním i centrálním auditivním systému (Jin et al., 2009). Ke zjištění potencionální role Kv7 kaliových kanálů v mechanismech vzniku tinnitu, byl hlodavcům se salicyláty indukovaným tinnitem aplikován pozitivní či negativní modulátor kaliových kanálů (Kv7.2-7.5) (Lobarinas et al., 2011). Překvapivě oba tyto modulátory tinnitus suprimovaly zcela, po ukončení aplikace došlo ke znovuobjevení tinnitu u obou modulátorů. Vzhledem k opačným účinkům těchto modulátorů v kaliových kanálech byla vyslovena hypotéza, podle které musí tyto látky uplatňovat svůj terapeutický efekt přes jiný, avšak společný mechanismus, jakým je např. aktivace BK kaliových kanálů.

### **3.7.2 Diagnostické metody ve výzkumu tinnitu**

- **Tinnitus a zobrazovací metody**

Funkční a strukturální zobrazovací metody funkční magnetická rezonance (fMRI), single photon emission computed tomography (SPECT), pozitronová emisní tomografie (PET) a magnetická rezonance (MRI) jsou užívány k identifikaci centrálních struktur, u kterých předpokládáme, že hrají důležitou roli v patofyziologii tinnitu.

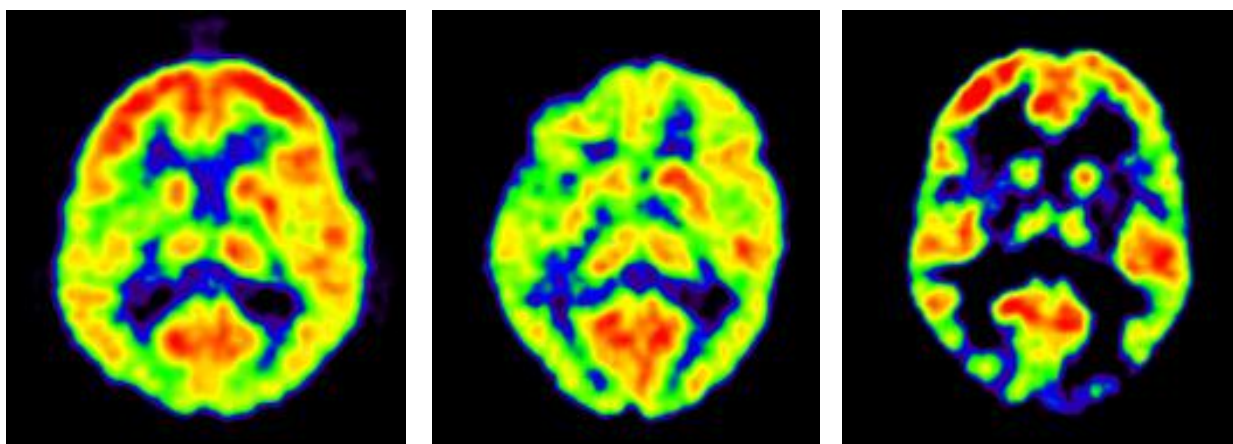
#### **SPECT a PET**

Metody jsou využívány k měření změn regional Cerebral Blood Flow (rCBF) a glukózového metabolismu u pacientů trpících chronickým tinnitem. SPECT a PET nejsou oproti fMRI doprovázeny hlukem, což je pro výzkum tinnitu výhoda.

SPECT studie (Gardner et al., 2002) zjistila u pacientů trpících chronickým tinnitem a současně depresivní poruchou zvýšenou rCBF v primárním auditivním kortexu, sekundárním auditivním kortexu a v asociačních auditivních oblastech temporálního laloku. Snížená rCBF byla nalezena v pravém frontálním laloku, levém parietálním a v levém sekundárním vizuálním kortexu u pacientů trpících depresivní poruchou, ovšem bez chronického tinnitu. FDG (fluoro-

deoxyglukoza) PET studie u pacientů s chronickým tinnitem (Langguth et al., 2006) identifikovala asymetrickou aktivaci auditivního kortexu se zvýšenou metabolickou aktivitou převážně levostranně, bez ohledu na lateralizaci vnímaného tinnitu (Obr. 2.).

Aktuální rozsáhlá studie (Schecklmann et al., 2011) tento náález potvrdila. Kromě toho demonstrovala následující: délka tinnitu pozitivně koreluje s metabolickou aktivitou v pravém inferiorním frontálním, pravém ventromediálním prefrontálním a pravém posteriorním cingulátovém kortexu. Tíže tinnitu naproti tomu pozitivně koreluje s oboustrannou aktivitou gyrus temporalis superior inferior a s pravostrannou i levostrannou aktivitou hipokampální oblasti.



**Obr. 2.** FDG PET studie u pacientů s tinnitem, levostranně zvýšená metabolická aktivita, (Langguth et al., 2006).

## fMRI

Metoda je schopna identifikovat zvukem indukované změny Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) v centrálních auditivních strukturách u pacientů trpících tinnitem. Některé studie (Lanting et al., 2008, Melcher et al., 2009) užívající fMRI k výzkumu tinnitu došly ke zcela opačným nálezům ve vztahu laterality změny BOLD signálu a laterality subjektivně vnímaného tinnitu. K interpretaci těchto opačných nálezů je nutné vzít v úvahu skutečnost, že fMRI aktivita ukazuje vždy na změnu v neuronální aktivitě a zvýšená metabolická aktivita může znamenat zvýšení aktivity pouze limitně vzhledem ke stropovému efektu. Mimo to zde může významnou roli hrát i hluk provázející fMRI vyšetření (Melcher et al., 2009).

Aktuální studie (Gu et al., 2010) demonstruje hyperaktivitu centrálního auditivního systému při hyperacusis i tinnitu. V souvislosti s tinnitem ukazuje i zvýšenou aktivitu v limbických strukturách, kdy nejvyšší stupeň aktivity zaznamenává v ncl. accumbens (Leaver et al., 2011).

## Strukturální MRI

Strukturální MRI odhalila u nemocných tinnitem změny mozkových struktur v centrálním auditivním a limbickém systému. Mezi jednotlivými studiemi je značná variabilita v lokalizaci nálezů. V rámci auditivního systému byly nalezeny objemové změny v colliculus inferior (Landgrebe et al., 2009), ncl. geniculatum mediale (Mühlau et al., 2006) a v auditivním kortexu (Schneider et al., 2009).

Studie, která se snažila oddělit následky poruchy sluchu od následků tinnitu zjistila, že u pacientů s poruchou sluchu a zároveň přítomným tinnitem byla ztráta objemu v auditivním kortexu vyjádřena méně v porovnání s pacienty s poruchou sluchu, ale bez tinnitu. Na základě těchto výsledků se předpokládá, že u pacientů s poruchou sluchu a tinnitem, který je spojen s aktivitou v auditivním kortexu, je tinnitus jakýmsi protektivním faktorem proti degeneraci auditivního kortexu (Husain et al., 2011).

Dále byly strukturální změny nalezeny v limbickém systému (Mühlau et al., 2006), v oblasti levého hipokampu (Landgrebe et al., 2009) a ve ventromediálním prefrontálním kortexu (Leaver et al., 2011). Zda jsou zjištěné strukturální změny příčinou či následkem tinnitu není v současnosti vysvětleno.

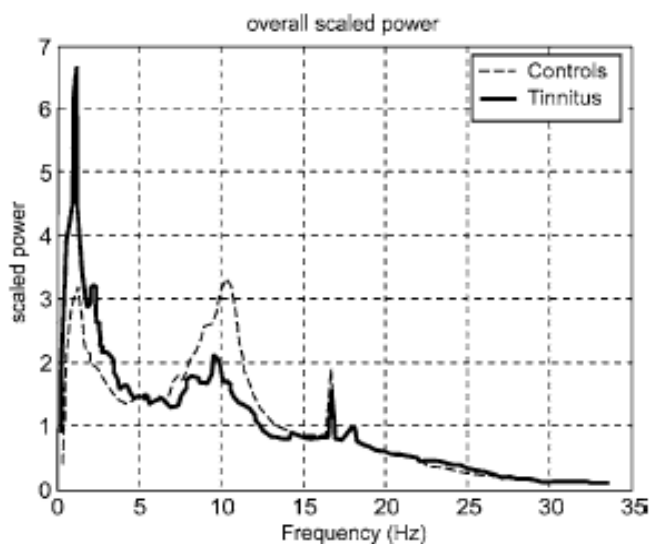
- **Tinnitus a elektrofyziologické metody**

Oproti PET a fMRI, představují elektroencefalografie (EEG) a magnetoencefalografie (MEG) zaznamenávající nervovou aktivitu jednotlivých neuronálních populací, možnost přímějšího měření neuronální aktivity.

U pacientů trpících chronickým tinnitem demonstrují vyšetření MEG (Weisz et al., 2007) a EEG (Moazammi-Goudarzi et al., 2010) relativně konzistentně redukci  $\alpha$ -aktivity, zvýšení  $\gamma$ -aktivity a pomalovlnné aktivity  $\delta$  a  $\tau$  (Obr. 3.). Suprese tinnitu pomocí neurofeedbacku (Dohrmann et al., 2007) a specifické auditivní stimulace (Tass et al., 2011) je v některých studiích doprovázena normalizací distribuce jednotlivých aktivit.

Model tzv. thalamokortikální dysrytmie vysvětluje nárůst pomalovlnné aktivity u pacientů trpících tinnitem redukcí senzorické aferentace (Llinas et al., 1999). Redukce  $\alpha$ -aktivity je vysvětlována inhibičním deficitem, který může být následkem redukováného auditivního vstupu (Weisz & Langguth, 2010), následkem laterální inhibice (Llinas et al., 2005) nebo následkem homeostatických mechanismů (Norena, 2011). Redukcí inhibice je vysvětlován i nárůst  $\gamma$ -aktivity v auditivním kortexu (Weisz et al., 2007). Dle některých hypotéz stojí právě nárůst synchronní  $\gamma$ -aktivity za reorganizací tonotopických map (Norena & Eggermont, 2003). Zdá se také, že množství  $\gamma$ -aktivity koreluje s hlasitostí tinnitu (van der Loo et al., 2009).

Význam  $\gamma$ -aktivity pro tinnitus podporuje aktuální MEG studie, která demonstruje nárůst  $\gamma$ -aktivity v auditivním kortexu během přechodného tinnitu, bezprostředně po hlukovém traumatu (Ortmann et al., 2011). Nárůst  $\gamma$ -aktivity je pozorován u pacientů s tinnitem, jak v auditivních, tak v non-auditivních oblastech (Schlee et al., 2009). Bylo zjištěno, že psychopatologie vázaná na tinnitus je spojena s aktivací insuly, amygdaly a parahipokampální oblasti (van der Loo et al., 2011), která může hrát roli v lateralitě vnímaného tinnitu (Vanneste et al., 2011).



**Obr. 3.** MEG studie, zvýšená  $\gamma$  a  $\delta$  aktivita v auditivním kortexu u pacientů s tinnitem v porovnání se zdravými jedinci (Weisz et al., 2007).

#### • **Tinnitus a evokované potenciály**

V přítomnosti auditivního stimulu dochází k aktivaci primárního auditivního kortexu po 17-30 ms (Yvert et al., 2001). Primární auditivní kortex je dále reaktivován rekurentním zpracováním informace přes reentry fenomén až do 300 ms (Edelman, 2001). Reentry fenomén zde vychází ze signálů v mnoha vzájemně propojených mozkových oblastech, a to především v thalamokortikálním systému (Edelman, 2001), který je pravděpodobně zodpovědný za tvar křivky evokovaných potenciálů, tzn. P50, Nb, Na, P1 a N100 ERP (Zouridakis, 1998). Za 50 ms je informace zpracována nejen v primárním, sekundárním a asociačním kortexu, ale i v kortexu frontálním (Brodmann 6, 24) (Kurthen et al., 2007). Zde je pravděpodobný paralelní přenos signálů do anteriorního cingulátového kortexu a kortexu auditivního.

Evokované potenciály získané z cingulátového a somatosenzorického kortexu se vyskytují současně. Toto pravděpodobně odráží souběžné zpracování senzorických a afektivních komponent stimulu.

### **Pozdní evokované potenciály u tinnitu**

U pacientů trpících tinnitem po hlukovém traumatu v porovnání s pacienty bez přítomnosti tinnitu po hlukovém traumatu nacházíme abnormální výsledky u komponent N1, P2 a P300 (Santos & Matas, 2010). Zaznamenáno bylo jak zvýšení (Santos & Matas, 2010), tak snížení (Attias et al., 1996) amplitud u zmíněných komponent.

Zvýšení amplitud bylo zaznamenáno u pacientů bez poruchy sluchu (Santos & Matas, 2010), zatímco snížení u pacientů s poruchou sluchu (Attias et al., 1993). Zvýšení amplitudy u komponenty N1 se snížilo po zmírnění tinnitu např. po rTMS terapii (Lorenz et al., 2010). Nebyla však zaznamenána signifikantní korelace mezi změnou hlasitosti tinnitu s komponentou N1 (Okamoto et al., 2010). Zdá se, že pozdní evokované potenciály mají v této skupině nemocných odlišný charakter. Konkrétní rozdíly mohou být závislé na případné poruše sluchu či na míře psychického dyskomfortu, který tinnitus u pacientů vyvolává.

### **Auditivní kmenové evokované potenciály (ABR) u tinnitu**

ABR byly nejdříve zkoumány v souvislosti s mikrovaskulární kompresí jako příčinou tinnitu (Møller et al., 1993). Abnormality zjištěné u pacientů pomocí ABR se upravily po chirurgické dekompresi. Při kontaktu cévy s auditivním nervem dochází k interferenci s přenosem signálu. Zpočátku nedochází k žádným elektrofyziologickým změnám, avšak přibližně po 2 letech, kdy je postiženo dostatečné množství nervových vláken dojde k poklesu vrcholu II. Pokud přetrvává blízký kontakt cévy a nervového vlákna, dochází k prodloužení IPL I-III, které může být spojeno se ztrátou sluchu ve frekvenci tinnitu (De Ridder et al., 2007). Toto zpomalení přenosu signálu na straně komprese je kompenzováno kontralaterálním zpomalením v mozkovém kmeni; kontralaterální IPL III-V se prodlouží (De Ridder et al., 2012).

Nejčastějším nálezem je prodloužená latence vrcholu I, III, V a prodloužené IPL III-V (Rosenhall & Axelsson, 1995). Někteří autoři ovšem popsané změny vůbec nezaznamenali (Barnea et al., 1990).

Na základě zmíněných nálezů se předpokládá, že přenos nervových signálů z kochley na n. VIII. je u pacientů trpících tinnitem zpomalen a je spojen s pomalejším přenosem nervových signálů v mozkovém kmeni (Kehrle et al., 2008).

### **3.7.3 Diagnostické metody ve výzkumu tinnitu-shrnutí**

Data získaná výše popsanými diagnostickými metodami pochází zpravidla z malých souborů pacientů a mnohé výsledky dosud nebyly replikovány. Prozatím zjištěné nálezy



podporují teorii o heterogenitě tinnitu. Heterogenita vyplývá z etiologie, komorbidity, percepční charakteristiky, laterality a trvání tinnitu. Předpokládáme, že každý z těchto aspektů může být důsledkem odlišných neuronálních mechanismů (De Ridder et al., 2011).

Odborná literatura směřuje k závěru, že tinnitus je spojen s funkčními a strukturálními změnami v auditivních i non-auditivních oblastech mozku. S tinnitem spojené změny neuronální aktivity jsou součástí mozkových oblastí zapojených do pozornosti a zpracování běžného sluchového stimulu. Mezi tyto oblasti patří primární a sekundární auditivní kortex, přední cingulátový, dorsolaterální prefrontální a parietální kortex. S tinnitem spojená mozková aktivita zahrnuje ale i oblasti aktivované nepříjemnými zvuky (Mirz et al., 2000), oblasti spojené s emočním stavem jako je ncl. accumbens, insula a amygdala a dále hipokampální oblasti spojené s pamětí (Langguth et al., 2011).

### **3.7.4 Sjednocující patofyziologický model tinnitu**

Rostoucí počet animálních i experimentálních studií u pacientů postižených tinnitem přispívá k detailní identifikaci neuronálního korelátu tinnitu. Neuronálním korelátem tinnitu míníme neuronální mechanismy společně vedoucí k vědomé percepci tinnitu (Crick & Koch, 2003). Mezi tyto mechanismy řadíme změny charakteru neuronálních výbojů, oscilační aktivity, neuronální synchronicity, časové koherence a změny tonotopických map auditivního kortexu (Eggermont & Roberts, 2004). Důležité je, že tyto změny nejsou omezené pouze na jednu specifickou oblast mozku, ale identifikujeme je jak v auditivních, tak i v non-auditivních oblastech CNS (De Ridder et al., 2011).

Zdá se, že tyto změny nervové aktivity vznikají na základě dysfunkční aktivace nervové plasticity, která je indukována alterací senzorických vstupů, ve většině případů sluchovou deprivací (Norena & Eggermont, 2005). Změny mohou vznikat i na základě alterace ve vstupech somatosenzorických. Adaptivní neuroplastické procesy jsou řízené především mechanismy homeostatické plasticity, které vedou ke změnám rovnováhy mezi excitační a inhibiční funkcí auditivního systému na několika úrovních (ncl. cochlearis dorsalis, colliculus inferior, corpus geniculatum mediale, auditivní kortex) s cílem kompenzovat oslabený auditivní vstup (Norena, 2011). Na úrovni auditivního kortexu byly popsány specifické změny; redukce inhibice, jak v oblasti deafferentace (Yang et al., 2011), tak i v oblastech přilehlých, které jsou nadále aktivovány. Zda tyto změny tonotopických map souvisí s patologií tinnitu (Mühlnickel et al., 1998) či spíše odrážejí kompenzační mechanismy (Yang et al., 2011) není stále vysvětleno.

MEG a EEG studie zabývající se spontánní mozkovou aktivitu asociovanou s tinnitem demonstrovaly, že tinnitus je spojen s  $\gamma$ -aktivitou v auditivním kortexu (van der Loo et al.,

2009). Stejně tak je aktivita v pásmu  $\gamma$  přítomna v auditivním kortexu i při zpracování běžného sluchového stimulu (Crone et al., 2001).  $\gamma$ -aktivita pozorovaná u pacientů trpících tinnitem je spojena se sníženou aktivitou v pásmu  $\alpha$  a zvýšenou aktivitou v pásmu  $\tau$  (Lorenz et al., 2009). Aktivace auditivního systému se stává vědomým počítkem, pouze pokud dochází k synchronní aktivaci dalších neuronálních populací, které se vztahují k „uvědomování si“ a „salienci“. Tyto oblasti nacházíme v inferiorním parietálním kortexu, dorsolaterálním prefrontálním kortexu, předním a zadním cingulátovém kortexu.

Fantomová auditivní percepce je zapojena i do mechanismů učení, čímž je spojena se stresem, který se dále odráží v souběžné tzv. koaktivaci předního cingulátového kortexu, insuly a amygdaly (Vanneste et al., 2010). Tyto oblasti zapojené do emočních vjemů jsou nespecifické a stejně tak jsou aktivovány i u chronické bolesti či somatoformních poruch (Landgrebe et al., 2008). Výrazná senzitivita těchto oblastí jako následek nesprávné senzorické diskriminace se zdá být dalším faktorem v patogenezi tinnitu (Landgrebe et al., 2009a). Paměťové funkce mohou hrát svou roli v trvání uvědomování si fantomového vjemu, stejně jako v posilování asociovaného stresu. Zapojení hipokampu bylo dokumentováno v animálních modelech tinnitu (Kraus et al., 2010) a v neurovizuálních studiích s pacienty trpícími tinnitem (Landgrebe et al., 2009b).

Pro udržování tinnitu mohou být významné i vzájemné interakce mezi, v rámci tinnitu, odlišně zapojenými neuronálními populacemi, a to i po ústupu iniciálního spouštěče. Příkladem je teorie, podle které je tinnitus výsledkem deficientního senzorického vrátkového mechanismu subgenuálního cingulátového kortexu, oblasti ncl. accumbens, který dále působí na ncl. reticularis thalami, a tím moduluje thalamokortikální zpracování v auditivním systému (Rauschecker, Leaver & Mühlau, 2010).

Konečně bylo dokázáno, že s tinnitem spojené funkční neuronální mechanismy se mění s časem. Studie užívající MEG ukázala, že u pacientů s anamnézou tinnitu kratší než 4 roky, převažuje v levém temporálním kortexu aktivita v pásmu  $\gamma$ , zatímco u pacientů s anamnézou delší je tato aktivita rozšířena i na oblasti frontální a parietální (Schlee et al., 2009).

Tinnitus tedy musíme považovat za množinu různých dynamických navzájem se překrývajících procesů v různých neuronálních populacích, kdy každý z nich reprezentuje specifickou charakteristiku tinnitu (De Ridder et al., 2011).

### **3.8 Léčba tinnitu se zřetelem na stimulační metody**

Tinnitus je pouze symptom, nejedná se o onemocnění s jasnou etiologií. K tinnitu může vést množství spouštěcích faktorů, často ale zůstává příčina neznámá. Manifestace tinnitu se může významně interindividuálně lišit, a to v rozsahu od intermitentní percepce tinnitu s

nepatrným dopadem na život postiženého až k velmi obtěžujícímu vjemu, který je vnímán neustále a vede k sociální izolaci či pracovní neschopnosti. Tinnitus je velmi často spojen s dalšími symptomy jako je hyperacusis či afektivní a úzkostné poruchy. S touto variabilitou etiologických faktorů, charakteru manifestace, komorbidní symptomatiky a heterogenity v patofyziologických mechanismech a responzí na specifickou terapii, je velmi obtížné najít optimální léčbu (Langguth et al., 2007a).

K nastavení efektivního terapeutického přístupu byla vytvořena mezinárodní databáze pacientů s tinnitem (<http://database.tinnitusresearch.org>), kteří podstoupili specifickou terapii se všemi údaji, které se týkají charakteristiky pacienta, tinnitu, užití terapeutické metody a výsledků.

Existuje velké množství terapeutických postupů v léčbě tinnitu, ovšem důkazy o efektivitě těchto metod jsou nedostatečné. Tinnitus Research Initiative (TRI) v současnosti navrhla kauzální terapeutický algoritmus, který podporuje strukturovaný přístup k diagnóze a k léčbě se zvláštním důrazem na znalosti jednotlivých typů tinnitu, tak aby léčba mohla být šitá na míru každému jednotlivému pacientovi

([http://database.tinnitusresearch.org/en/projects/flowchart\\_en.php](http://database.tinnitusresearch.org/en/projects/flowchart_en.php)) (Langguth et al., 2011a).

- **Psychoedukace**

Často se pacient kromě tinnitu musí vyrovnat i se svými negativními představami a očekáváními v souvislosti s tinnitem. Psychoedukace je považována za základní složku léčby a může být velmi prospěšná (Langguth et al., 2011a). I když edukace nevede k redukci tinnitu jako takového, dokáže redukovat negativní dopad tinnitu na život pacienta.

- **Kognitivně-behaviorální terapie (KBT)**

KBT je nejčastěji užívanou psychoterapeutickou metodou v léčbě tinnitu. Cílem terapie je změnit maladaptivní kognitivní, emoční a behaviorální reakce na tinnitus. Efektem terapie se zabývala meta-analýza, která vyhodnocovala efekt KBT u celkem 468 pacientů. Dle výsledků má KBT nulový efekt na hlasitost tinnitu, ovšem výrazně zlepšuje kvalitu života a depresivní symptomatiku (Martinez-Devesa et al., 2010).

- **Sluchová stimulace**

Většina pacientů vnímá svůj tinnitus především v tichém prostředí, dokonce i lidé bez tinnitu vnímají při kompletní sluchové deprivaci zvukové šelesty (Heller, 1953). Stejně tak vede u většiny lidí auditivní stimulace k redukci percepce tinnitu. Externí zvuková stimulace pravděpodobně přímo narušuje s tinnitem spojenou abnormální neuronální aktivitou v centrálním auditivním systému (Roberts et al., 2008) nebo jednoduše odvádí od tinnitu pozornost. Vzhledem k tomu, že redukce sluchové stimulace je jedna z nejčastějších příčin

tinnitu, můžeme metodu považovat za kauzální ve smyslu normalizace sluchové stimulace, a tím napomoci k reverzi neuroplastických změn, které jsou se vznikem tinnitu spojené. V léčbě se využívají malé přístroje, které produkují monotónní a opakující se zvuky jako „mořské vlny“ či „vodopád“ s cílem tinnitus redukovat a pacienta relaxovat. Osobní generátor produkuje zvuk nastavitelný na požadovanou hlasitost a frekvenci tak, aby tinnitus přímo maskoval. I když je zvuková stimulace často užívanou metodou, důkazy o účinnosti jsou nedostatečné (Hoare et al., 2011).

- **Naslouchací pomůcky**

Zesílení zvukových stimulů nedokáže obnovit sluchové vjemy v případě kompletní ztráty vnitřních vláskových buněk v dané frekvenci. Aktuálně dostupné pomůcky nedokáží zesílit zvuky s frekvencí nad 6-7 kHz, a tudíž nedokáží kompenzovat ztrátu sluchu ve vysokých frekvencích, která je mezi pacienty trpícími tinnitem nejčastější. Proto přínos těchto pomůcek vychází spíše z maskovacího efektu než z navození požadovaných neuroplastických změn (Moffat et al., 2009). Studie se kloní k závěru, že benefit z těchto pomůcek mají pouze pacienti s tinnitem ve frekvenčním spektru naslouchátek (Schaette et al., 2010). Vyvinuty byly ale i pomůcky s možností nastavení individuálního frekvenčního spektra, které odpovídá vnímanému tinnitu (Norena et al., 2002) nebo pomůcky produkující hudbu, kde je frekvenční spektrum tinnitu odstraněno (Stracke, 2010). Denní stimulace takovým aparátem vedla k signifikantní redukci hlasitosti tinnitu po roční aplikaci (Okamoto et al., 2010). U pacientů s těžkou poruchou sluchu a tinnitem vedla aplikace kochleárních implantátů k redukci tinnitu v 82% (Di Nardo et al., 2009). Zdá se, že kochleární implantáty dokáží suprimovat tinnitus u pacientů s těžkou ztrátou sluchu dlouhodobě.

- **Tinnitus Retraining Therapy (TRT)**

TRT je specifická kombinace psychoedukace se sluchovou stimulací vycházející z teorie, že změny aktivity v centrálním auditivním systému se na vzniku tinnitu podílí, ovšem tyto změny nejsou zodpovědné za emoční stres, který tinnitus doprovází. Negativní emoční reakce vznikají na základě koaktivace limbického a autonomního nervového systému. Primárním cílem TRT je habituace na zmíněné negativní reakce vyvolané tinnitem. Studie metodu považují za úspěšnou (Bauer & Brozoski, 2011).

- **Auditory perceptual training**

Metoda je založena na konceptu, že neuroplastické změny v CNS mohou být navozeny tréninkem. Pokud je tinnitus navozen abnormální nervovou aktivitou v tonotopických oblastech PAC deaferentovaných na základě ztráty sluchu, poté je teoreticky možné normalizovat sluchové vnímání specifickým nácvikem. Mezi tyto metody patří frekvenční diskriminace (Flor et al., 2004), diskriminace intenzity (Roberts, 2011), identifikace a lokalizace zdroje zvuku

(Searchfield, 2007). Studie ve všech případech ukázaly signifikantní redukci tinnitu navozeného stresem (Roberts, 2011).

- **Neurobiofeedback**

Na základě nálezů redukované  $\alpha$ -aktivity a nárůstu aktivity v pásmu  $\delta$  u pacientů s tinnitem (Weisz et al., 2005) byl vyvinut protokol, který se zaměřuje na posílení aktivity v pásmu  $\tau$ . Pilotní studie demonstrovaly, že modifikace poměru  $\tau$  ku  $\delta$  aktivitě signifikantně redukuje intenzitu tinnitu a doprovodný emoční stres (Crocetti et al., 2011).

- **Farmakoterapie tinnitu**

Aktuálně neexistuje farmakum schválené Food and Drug Administration (FDA) či European Medicines Agency (EMA) pro terapii tinnitu (Elgoyhen & Langguth, 2010). I přesto, mohou být určitá farmaka přínosem v léčbě některých typů tinnitu, i když jejich efekt nelze demonstrovat v klinicky kontrolovaných studiích s velkým počtem pacientů (Moller, 1997). Dle současných vědomostí vzniká tinnitus na základě změn neuronální aktivity, synchronicity, poruchy rovnováhy excitace a inhibice a změn v tonotopické organizaci jednotlivých částí auditivní dráhy (Bauer et al., 2008). To že výše zmíněné poruchy mohou být modifikovány i farmakologicky lze uvést na příkladu lidokainu, blokátoru napěťově řízených sodíkových kanálů, který po i. v. podání vede k přechodnému vymizení tinnitu až u 70% pacientů (Israel et al., 1982). Běžně jsou k léčbě tinnitu užívána antidepresiva, nejčastěji tricyklická (nortriptylin, amitriptylin) a SSRI (selective serotonin re-uptake inhibitor) (sertralin, paroxetin). Tyto látky ovšem nemají přímý efekt na tinnitus, přínos vychází pouze z jejich účinku na depresivní a úzkostnou symptomatiku (Langguth et al., 2011b). Z antikonvulziv se jeví jako přínosný jen karbamazepin, a to pouze u jediného specifického druhu tinnitu (Hoekstra et al., 2011). Zkoušení byli i antagonisté glutamátergních receptorů, např. neselektivní antagonista NMDA receptorů acamprosát s pozitivním výsledkem (Azavedo, 2007) nebo neselektivní antagonista memantin bez signifikantního účinku (Figueiredo et al., 2008).

- **Mozková stimulace**

Cílem mozkové stimulace jako terapeutické metody tinnitu je normalizace narušené neuronální aktivity. Všechny techniky jsou v tomto směru zcela nové a slibné vzhledem ke své schopnosti indukovat dlouhodobé změny, které přesahují samotnou dobu stimulace (Langguth et al., in press).

**Transkraniální přímá elektrická stimulace (tDCS)** je neinvazivní forma kortikální stimulace. V závislosti na polaritě stimulace, vede tDCS ke zvýšení či snížení kortikální excitability v mozkových oblastech pod elektrodou. Anodální tDCS má typicky excitační efekt na mozkový kortex, zatímco katodální tDCS vede k hyperpolarizaci kortikálních neuronů (Nitsche & Paulus, 2000).

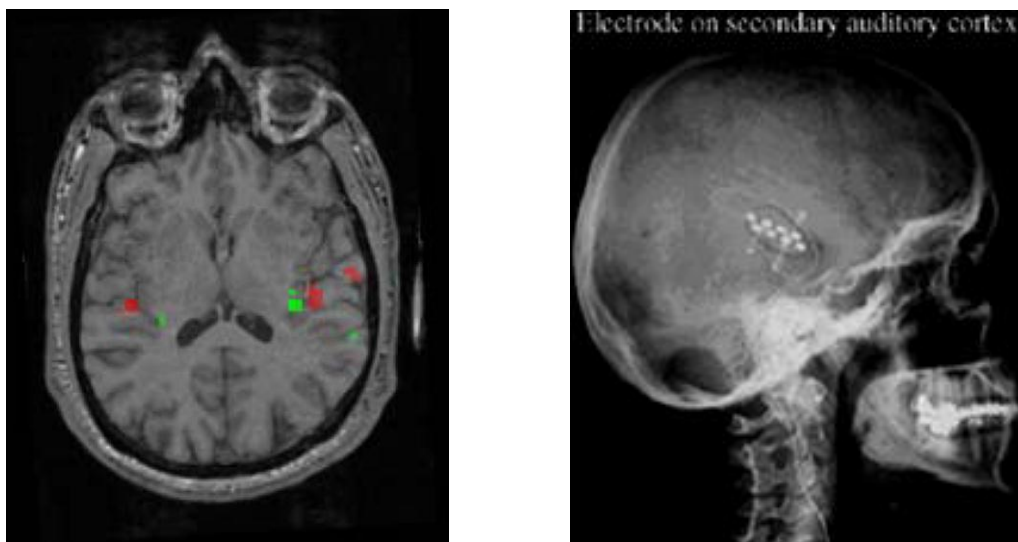
Na základě zjištěné zvýšené nervové aktivity sluchového kortexu u pacientů s tinnitem, byla zkoumána tDCS levého temporoparietálního kortexu. K přechodné redukci tinnitu vedla anodální tDCS levé temporoparietální oblasti s katodou umístěnou nad oblastí supraorbitální (Fregni et al., 2004). Na základě předpokládaného zapojení non-auditivních oblastí mozku do vzniku tinnitu, se některé studie zaměřily na modulaci aktivity dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). Bylo demonstrováno, že opakovaná bifrontální tDCS s katodou nad levým DLPFC vede k redukci hlasitosti tinnitu a s ním spojeným dyskomfortem obzvláště u žen (Frank et al., 2011). Zdá se tedy, že jak anodální tDCS levého auditivního kortexu, tak bifrontální tDCS s katodou nad levým a anodou nad pravým DLPFC, vede k pozitivním efektům u některých pacientů.

***Transkraniální magnetická stimulace (TMS)*** je experimentální metoda, která umožňuje stimulovat kortikální neurony krátkými magnetickými pulsy, které produkuje cívka umístěna na hlavě pacienta. Tato stimulační metoda v léčbě tinnitu bude podrobně probrána v samostatné kapitole.

***Epidurální stimulace*** Ke stanovení cíle pro implantaci elektrody je pacientovi během fMRI prezentován tón odpovídající frekvenci vnímaného tinnitu. Lokalizace evokované odpovědi je považována za totožnou s anatomickou lokalizací tinnitu a je stanovena jako cíl pro implantaci (De Ridder et al., 2011b). Pokud při rTMS stimulaci identifikované oblasti dojde k přechodné redukci tinnitu, je na místo extradurálně implantována elektroda. Pro dosažení maximální suprese tinnitu lze stimulační parametry měnit i postoperačně. Změnou stimulačních parametrů lze např. docílit opětné suprese tinnitu po jeho znovuobjevení, ke kterému běžně dochází (De Ridder et al., 2007a) (Obr. 4.).

V odpovědích na elektrickou stimulaci je velká interindividuální variabilita. I v popsané studii De Riddera, kde museli všichni pacienti, jimž byla elektroda implantována, odpovědět pozitivně na rTMS stimulaci, byl pozitivní účinek implantace zjištěn jen u některých pacientů.

Za mechanismus účinku přímé elektrické stimulace v léčbě tinnitu je považováno znovuzajištění aktivace deaferentovaných kortikálních oblastí spojených se vznikem tinnitu (Yang et al., 2011, De Ridder et al. 2007a) a schopnost elektrické stimulace interferovat s hypersynchronní aktivitou v pásmu  $\gamma$  (Ramirez et al., 2009), jejímž následkem je thalamokortikální dysrytmie (van der Loo et al., 2009).



**Obr. 4.** Epidurální stimulace v léčbě tinnitu, červená elektroda 0,5 kHz, zelená elektroda 4 kHz, (De Ridder et al., 2007).

**Hluboká mozková stimulace (DBS)** S tinnitem spojená abnormální nervová aktivita zahrnuje auditivní systém, oblasti frontoparietální zapojené do schopnosti uvědomování si a systémy spojené s emocemi a pamětí (De Ridder et al., 2011). Povrchové části tohoto systému, tedy DLPFC, temporální a temporoparietální kortex mohou být modulovány TMS či epidurální stimulací. Efekt těchto metod je ale omezený a důvodem je pravděpodobně skutečnost, že tyto metody nejsou schopné dostatečně působit i na další, hlouběji umístěné struktury.

Cíleného ovlivnění těchto struktur můžeme docílit pomocí DBS. Zásadní pro DBS je identifikace centra kritického pro jednotlivé pacienty. V pilotní studii byla zkoumána role amygdalohipokampální oblasti (De Ridder et al., 2006b). V současnosti je jako cíl pro DBS v terapii tinnitu navržena oblast subgenuálního cingulátového kortexu, resp. ncl. accumbens (Rauschecker et al., 2010). Dosud nebyly publikovány studie, které by se zabývaly léčbou tinnitu pomocí DBS. Ovšem k dispozici jsou data pacientů trpících tinnitem, jimž byla DBS aplikována z jiných terapeutických důvodů do ncl. ventralis intermedius thalami nebo do ncl. caudatus (Cheung & Larson, 2010). Někteří z těchto pacientů udávají snížení hlasitosti tinnitu s relativně dlouhodobým trváním i po vypnutí DBS (Shi et al., 2009). Výsledky tedy naznačují, že i DBS non-auditivních struktur může u některých pacientů vést k redukci tinnitu.

## **4. Transkraniální magnetická stimulace (TMS)**

### **4.1 Historický vývoj TMS**

Na počátku vývoje TMS stál v sedmdesátých letech dvacátého století dr. Barker ve Velké Británii, který studoval možnost selektivní stimulace nervové tkáně (Bareš, 2008). V roce 1985 se Barkerovi podařilo vyvolat jednoznačný pohyb ruky doprovázený elektromyografickou

(EMG) aktivitou pomocí aplikace pulsů magnetického pole nad oblast vertexu; kortikální stimulace tedy vedla k měřitelné motorické reakci (Barker, 1985).

Základní principy metodiky, výhody a bezpečnost TMS společně s prvními detailnějšími klinickými aspekty nové techniky byly publikovány v roce 1987. Od té doby se stimulace mozkové tkáně stala rutinní vyšetřovací metodou v klinické neurofyzilogii. Další rozvoj přístrojové techniky umožnil zacílení menších okrsků mozkové tkáně pomocí tzv. fokalizačních cívek. TMS tak např. lze využít k diagnostice poruch nervového systému, k lokalizaci některých mozkových funkcí či k lokalizaci korové reprezentace svalů.

Rozvoj tzv. párové stimulace rozšířil možnosti TMS např. na výzkum intrakortikálních vztahů, funkčních okruhů a patofyziologických mechanismů některých onemocnění nervového systému. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), tedy stimulace opakovanými podněty, se stala v devadesátých letech nejen metodou výzkumnou, ale též metodou využívanou v terapii některých neurologických a psychiatrických onemocnění; Parkinsonovy nemoci, depresivní poruchy, obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD), schizofrenie apod. Přínosné je též využití TMS při neurochirurgických výkonech pro peroperační monitorování (Bareš, 2008).

## 4.2 Technický popis přístroje

TMS (Langguth et al., 2006a) je metoda užívající principu elektromagnetické indukce k přenosu elektrického pole na oblasti mozkové kůry. Izolovaná cívka je držena v kontaktu s hlavou subjektu nad cílovou kortikální oblastí.

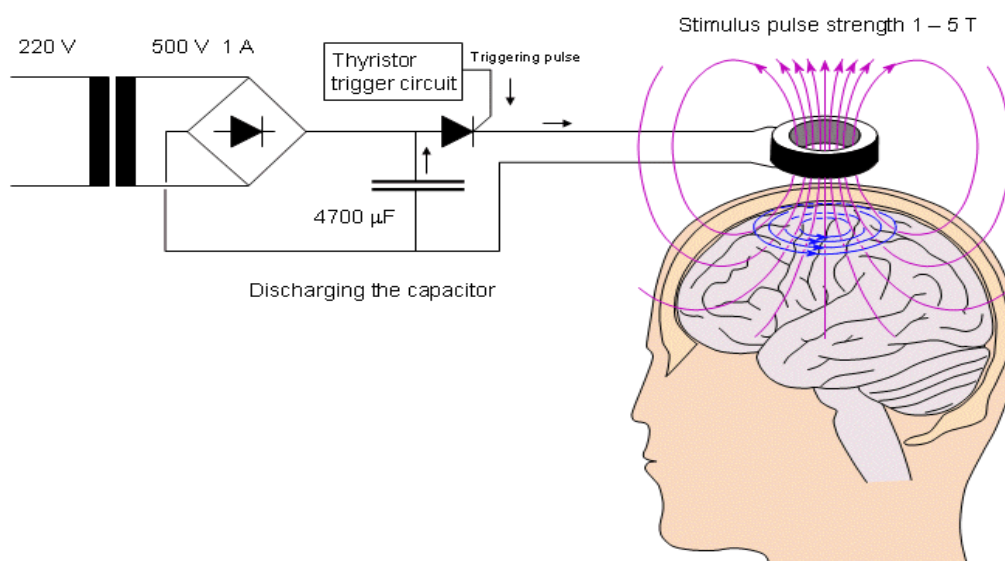
Pořadí jednotlivých kroků při TMS je následující; elektrický proud o síle až 8 kA, tzv. primární elektrický proud, je generován kondenzátory a vybit do cívky, která produkuje magnetické pole o síle, až 2 T. Tento magnetický puls narůstá přibližně 200  $\mu$ s a jeho celková délka je přibližně 1 msec (Bareš, 2008). Magnetický puls dále bez poklesu síly prochází přes vlasovou pokožku a lebku do povrchových vrstev kortexu (mm) (Langguth et al., 2006a). Intenzita magnetického pole se vzhledem ke krátkosti jednotlivých pulsů mění velmi rychle. Mění se magnetické pole generuje pole elektrické, které indukuje změny membránového potenciálu a neuronální aktivity. Tento tzv. sekundární elektrický proud má sílu přibližně sto tisíckrát menší než je síla proudu primárního.

Pro vznik magnetického pole o intenzitě dostačující ke stimulaci kortexu je nezbytná dostatečná intenzita elektrického proudu a elektrické pole indukované v kortexu je závislé nejen na intenzitě generovaného magnetického pole, ale i na frekvenci změn jeho energie. Abychom dosáhli parametrů dostatečných pro změnu neuronální aktivity, musí mít tedy elektrický proud předaný cívce velmi krátký čas nárůstu (100-200  $\mu$ s) a celkovou dobu trvání



kratší než 1 msec. Tyto parametry vyžadují vysokoenergetické kondenzátory s efektivním přenosem energie na cívkou. Elektrické pole indukované na povrchu kortexu má dva zdroje. Jedním zdrojem je elektrický proud indukovaný cívkou, druhým je nepatrná akumulace napětí na povrchu a mezi povrchem hlavy a lebkou (Roth et al., 1991) (Obr. 5.).

Magnetické stimulatory jsou schopny produkovat monofázické či bifázické pulzy. Bifázický modus je efektivnější; až 60% původní energie pulsu je opět navraceno do kondenzátoru a to umožňuje rychlejší znovunabití a rTMS je díky tomu energeticky účinnější (Barker, 1999). Bifázická vlna vyžaduje také nižší intenzitu k indukci elektrického proudu v nervové tkáni (McRobbie & Foster, 1984). Důvody pro vyšší senzitivitu neuronů k bifázické stimulaci byla zkoumána s ohledem na vlastnosti neuronální membrány (Wada et al., 1996). Důvodem se zdá být skutečnost, že neurony nejsou zcela účinné kondenzátory, tedy účinnost stimulace významně ovlivňuje rychlost nárůstu síly magnetického pole; čím rychlejší je nárůst intenzity magnetického pole, tím méně času má nervová tkáň ke ztrátě elektrického náboje (Bareš, 2008).



**Obr. 5.** Magnetické pole prochází lebkou a indukuje depolarizaci neuronů uložených v povrchových vrstvách kortexu (Langguth et al., 2007).

### 4.3 Mechanismus účinku TMS na kortikální neurony a „virtuální léze“

V průběhu magnetické stimulace je elektrické napětí indukováno jak uvnitř, tak vně axonů kortikálních neuronů (Nagarajan et al., 1993). Ke vzniku neuronální aktivity je nutné, aby indukované elektrické pole nabývalo rozdílných hodnot vně a uvnitř buněčné membrány. Pokud je elektrický proud veden v jednotném elektrickém poli a paralelně k axonu, nedojde ke

změně transmembránového potenciálu. Pokud je ale přítomna gradientní aktivace následkem nejednotného elektrického pole podél axonu, dochází ke vzniku transmembránového potenciálu a následně ke vzniku potenciálu akčního. K depolarizaci buněčné membrány dochází i při kolmo vedeném elektrickém proudu vůči axonu (Bareš, 2008).

V roce 1989 užil dr. Day poprvé v souvislosti s účinkem TMS termín „virtuální léze“ (Day et al., 1989). Tento pojmem byl užit ve studii, kdy TMS aplikována na motorický kortex vedla k výraznému prodloužení reakčního času (RT) hodnoceném elektromyograficky (EMG). Latence EMG odpovědi vzrůstá v závislosti na intenzitě aplikovaného pulzu. Toto prodloužení vysvětlil autor indukci inhibice refrakterní fáze stimulovaných neuronů a tato skutečnost dále podle něj svědčí o schopnosti TMS narušovat mozkové funkce, tedy indukovat tzv. „virtuální lézi“.

Výše popsany model vysvětluje i další pojem, „virtuální lézi“ indukovaný „neural noise“. „Neural noise“ zde definuje jako náhodnou aktivitu neuronů, která pravděpodobně není spojená s žádnou behaviorálně relevantní modalitou a je tedy faktorem, který v daný okamžik limituje mozkovou kapacitu. Tyto dva procesy můžeme přirovnat k úloze, kdy má po vizuálním podnětu následovat motorický úkon. Každá přídavná vizuální informace prodlužuje RT a zvyšuje motorický práh (MP) úkonu. Vizuální systém se v tomto případě pravděpodobně snaží dokončit analýzu všech detekovaných signálů, což vede ke zpoždění.

TMS je za běžných podmínek pouze takovým zdrojem „neural noise“, který vede ke zpoždění daného procesu. Pokud je ovšem daný úkol příliš složitý a intenzita stimulace dostatečně vysoká, zvyšuje se pravděpodobnost chybných reakcí. „Virtuální lézi“ je tedy možné definovat jako fenomén přispívající ke vzniku nahodilé neuronální aktivity, tedy k „neural noise“ ve fázi zpracování dané úlohy a vést tak k chybné operaci.

#### **4.4 Excitační a inhibiční účinky TMS**

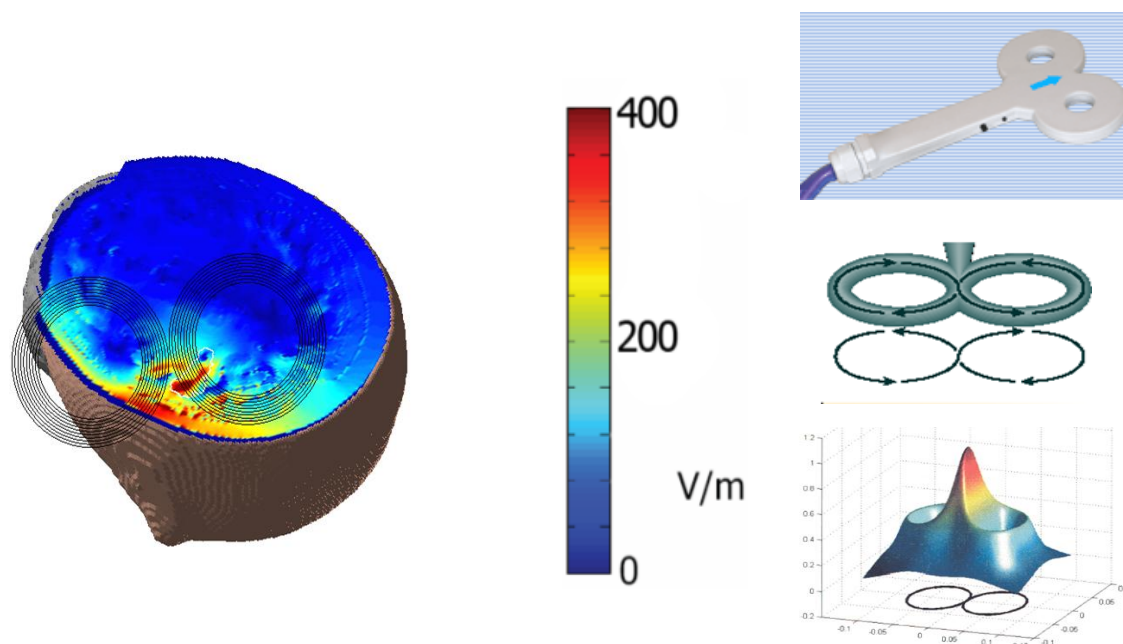
TMS má schopnosti excitační, vede např. k indukci pohybů nebo vzniku fosfenů, ale je schopna tyto funkce i narušit, tedy vést k inhibici. Od TMS, vzhledem k mechanismům, kterými vede k indukci změn neuronální aktivity, nelze očekávat rozlišení mezi excitačními a inhibičními neurony. Z těchto důvodů se lze domnívat, že aplikace TMS je schopna vést k náhodné aktivaci neuronů ležících v oblasti účinku indukovaného elektrického pole a tyto účinky mohou být dvojího druhu v závislosti na stimulačních parametrech, ovšem nejsou závislé na inhibiční či excitační funkci neuronů (Bareš, 2008).

#### **4.5 TMS stimulační cívky**

Efektivní oblast stimulace je závislá na uspořádání cívky, prostorovém uložení

kortikálních neuronů a lokální vodivosti stimulované oblasti. Nejčastěji je při TMS užívána cirkulární a osmičková cívka. Distribuce elektrického pole pod cirkulární cívkou vede k tomu, že všechny axony probíhající pod cívkou jsou při prvním průchodu elektrického proudu hyperpolarizovány a při druhém depolarizovány. Tato cívka vzhledem ke svému uspořádání a velikosti není schopna zacílit konkrétní specifický cíl.

Stimulace pomocí osmičkové cívky výrazně zvyšuje fokalizaci stimulované oblasti (Ueno et al., 1988). Cívka je konfigurována způsobem, kdy dvě cirkulární cívky vedou proud v opačném směru, v bodě dotyku dochází k sumaci elektrických polí obou cívek a elektrické pole je zde nejsilnější. Okrajové části cívky jsou obvykle o několik cm vzdálené od povrchu hlavy a proto je nepravděpodobné, že indukují elektrický proud (Obr. 6.). Fokalizační cívky, tj. cívku osmičkovou a kónickou lze využít i pro stimulaci oblastí obtížně dosažitelných běžnou cívkou cirkulární. Stimulovat tak např. lze i oblasti mozečku; hemisféry či ncl. dentatus (Desmond et al., 2005).



**Obr. 6.** Prostorová distribuce indukovaného elektrického pole, (Barchanski, Langguth et al., Bioelectromagnetics, 2007).

## 4.6 Fokalizační schopnost TMS

Fokalizační schopnost TMS ve smyslu funkčním i anatomickém byla prověřována několika studiemi v devadesátých letech. Pro příklad uvádím studii, ve které byla TMS využita k mapování kortikální reprezentace svalstva ruky (Wasserman et al., 1996). TMS zde byla aplikována nad oblast předpokládané kortikální reprezentace svalstva ruky a poté byla příslušná kortikální oblast vedoucí k požadovaným pohybům identifikována pomocí MRI. Během

volních pohybů stejného svalstva ruky byla provedena PET. U všech užitých přístupů byla nalezena působivá shoda. Zprvu odhadované a TMS stimulované kortikální oblasti reprezentující svalstvo ruky byly u všech subjektů shodné, aktivita zjištěná pomocí PET během volních pohybů sledované ruky a lokalizace těchto oblastí zjištěná pomocí strukturální MRI byla u všech osob opět víceméně shodná. Jednalo se o oblast nad přední částí sulcus centralis a dále několik milimetrů anteriorně podél gyrus praecentralis s odchylkou 5-22 mm.

I přes shodu nalezenou v této studii, je na místě opatrnost v interpretaci výsledků. Oblast reprezentující svalstvo ruky leží hluboko v sulcus centralis, teoreticky až příliš hluboko pro uplatnění vlivu přímé stimulace. Proto se zdá být pravděpodobnější, že tato aktivace probíhá transsynapticky.

Podporu pro tuto hypotézu lze odvodit ze srovnání latencí za užití EMG při elektrické a magnetické stimulaci (Amassian et al., 1990). Latence zjištěné při magnetické stimulaci jsou oproti stimulaci elektrické přibližně o 1-2 msec delší. Tuto skutečnost lze vysvětlit odlišným mechanismem účinku těchto technik. TMS s větší pravděpodobností stimuluje neurony, které probíhají paralelně k povrchu kortexu, zatímco elektrická stimulace dokáže stimulovat přímo výstupy pyramidových buněk, které probíhají kolmo k povrchu kortexu. Zmíněné zpoždění bychom mohli přičíst času potřebnému k přenosu aktivity interneuronů na pyramidové buňky.

Další důkaz o přesnosti TMS přineslo srovnání změn rCBF v motorického kortexu při 2Hz rTMS se změnami rCBF motorické oblasti vyvolanými skutečným pohybem ruky (Siebner et al., 1998). Nalezená shoda byla opět pozoruhodná; pohyby vyvolané TMS i pohyby volní vedly k aktivaci primárního senzomotorického kortexu (area 4) ipsilaterálně ke straně stimulace, volní pohyby aktivovaly navíc i ipsilaterální suplementární motorickou oblast (area 6). Výsledky jsou příkladem specifity TMS, fyziologické validity účinků, ale i prostorové specifity TMS. Účinek indukovaného elektrického pole není limitován stimulovanou funkční jednotkou a aktivace neuronů není omezena na oblasti zobrazené pomocí PET a fMRI.

## **4.7 Hloubka TMS stimulace**

Dosah TMS je velmi důležitý pro klinické využití metody. Výpočet indukovaného elektrického pole v závislosti na hloubce lze využít jako vodítko pro optimální lokalizaci cívky. Síla indukovaného elektrického pole klesá se zvětšující se vzdáleností od cívky. Na základě modelů indukovaného elektrického pole má předpokládaná stimulovaná oblast kónický tvar, který vychází z interakce mezi klesající intenzitou magnetického pole a postupnou ztrátou fokality. U standardní osmičkové cívky předpokládáme, že stimulace 5 mm pod cívkou pokryje oblast přibližně 6x7 cm. Tato oblast se zmenšuje na 4x3 cm ve vzdálenosti 20 mm od cívky a to je přibližně vzdálenost povrchu kortexu (Walsh & Pascual-Leone, 2003).

## 4.8 Účinek TMS v čase

TMS je schopna generovat jednotlivé pulsy přibližně s frekvencí 1 msec. Stanovit délku účinku TMS na kortikální neurony je obtížné. Důvodem je odlišná refrakterní fáze a stavba kortikálních neuronů. Výsledky studií se shodují na skutečnosti, že 10 msec je pro kortikální neurony intervalem dostatečným k obnovení funkčního stavu. Podrobněji lze účinek TMS popsat křivkou, která je zpočátku, kdy je stimulováno simultánně velké množství vláken, velmi strmá. Naopak pokles účinku TMS je doprovázen pozvolným poklesem křivky, protože vlákna různých rozměrů a různé orientace jsou ovlivněna v různé míře a potřebují k obnovení funkčního stavu odlišný čas. Zatímco neuronální populace obnovují svůj funkční stav, stimulační efekt TMS se snižuje (Walsh & Pascual-Leone, 2003).

## 4.9 Lokalizace cívky a stanovení motorického prahu

K přesnému zaměření cílové kortikální oblasti je užíváno více metod. S užitím fMRI jsme schopni lokalizovat místo na povrchu hlavy pacienta, kam se promítá identifikovaná kortikální oblast. Pascual-Leone např. aplikoval vysokofrekvenční rTMS pomocí fMRI nad vizuální oblast V5 a snížil tak přesnost motorické úlohy, která následovala po zrakovém stimulu. Pokud byla cívka lokalizována pouze 1 cm od zaměřeného místa, výsledky zadané úlohy se signifikantně zlepšily.

K přesné lokalizaci centra stimulační cívky nad požadovanou oblast lze využít tzv. bezrámové stereotaxe, která je schopna na základě strukturální MRI či PET vyšetřovaného pacienta s přesností 0,4-0,8 cm lokalizovat místo na povrchu hlavy vyšetřovaného, kam se promítá cílová kortikální oblast (Paus, 1999).

Studie zabývající se motorickými experimenty užívají k lokalizaci místa stimulace spíše EMG a to z důvodu vysokého stupně přesnosti a reproduktibility. Motorický práh (MP), nejnížší možná intenzita, nutná k indukci motorického evokovaného potenciálu (MEP) se interindividuálně liší a pro zajištění bezpečnosti metody je nutné zjistit jeho hodnotu u každého pacienta. MP je standardně zjišťován záznamem aktivity malých svalů ruky, nejčastěji m. abductor pollicis brevis (APB) pomocí EMG. TMS je aplikována na oblast motorického kortexu a MP je arbitrárně definován jako nejnížší intenzita stimulace, která je schopna vyvolat MEP o amplitudě minimálně 50  $\mu$ V a to v minimálně polovině aplikovaných pulsů (Wassermann, 1998). Malé svaly ruky jsou upřednostňovány před svaly předloktí či paže, protože jsou téměř kompletně kontrolovány kortikálně s minimálním spinálním přispěním. Intenzita stimulace je vyjádřena jako procento MP (Wassermann, 1998).

## 4.10 Párová TMS

Párová TMS je založena na dvojici stimulů aplikovaných v různě dlouhých interstimulačních intervalech (ISI). Sledován je vliv prvního přípravného stimulu na motorickou odpověď, která následuje po druhém stimulu testovacím. Získané výsledky se liší dle intenzity stimulů, délce ISI a funkčního stavu snímaného svalu. K vyjádření účinku přípravného stimulu na stimulus testovací při daném ISI se využívá procentuálního poměru amplitudy MEP testovacího stimulu k amplitudě kontrolního MEP, který je evokován jedním stimulem. Při ISI 1–3 ms dochází k maximální inhibici, tedy ke snížení amplitudy MEP na 10–30% původní amplitudy testovacího MEP.

Kujirai (Kujirai, 2006) se spolupracovníky prokázal, že inhibice motorické odpovědi je výsledkem aktivity v intrakortikálních inhibičních okruzích, pravděpodobně motorického kortexu. Proto se hovoří o tzv. intrakortikální inhibici. Při ISI kolem 5 ms se inhibice mění na facilitaci, tj. dojde ke zvýšení amplitudy po testovacím stimulu. V případě použití ISI 10–15 ms lze již pozorovat jednoznačnou facilitaci odpovědi. Tento fenomén se nazývá intrakortikální facilitace. Maximum facilitace je variabilní mezi vyšetřovanými subjekty, většinou se však pohybuje mezi 120–200% amplitudy testovacího MEP. Nejčastěji se při párové TMS používá osmičková cívka umístěná nad místem motorického kortexu, které odpovídá projekci stimulovaného kontralaterálního svalu ruky. Párová TMS se klinicky nejčastěji využívá k výzkumu motorické kůry a účinku farmak u onemocnění extrapyramidového systému, k lokalizaci epileptického ložiska, k detekci změn intrakortikální excitability v průběhu amyotrofické laterální sklerózy, k výzkumu abnormalit v excitabilitě motorické kůry u OCD či k výzkumu plasticity CNS (Bareš, 2008).

## 4.11 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Termín rTMS je užíván pro aplikaci pravidelně se opakujících TMS stimulů. Tato metoda je dnes považována za užitečnou, neinvazivní a bezpečnou metodu ve výzkumu neurofyzologie lidského mozku a potenciálně i za terapeutickou metodu některých neuropsychiatrických poruch. Dle frekvence aplikovaných pulsů, rozdělujeme rTMS na vysokofrekvenční (5 Hz a více) a nízkofrekvenční (1 Hz a méně). Uvedené rozdělení respektuje také rozdílný fyziologický účinek různých frekvencí, a s tím spojený stupeň bezpečnostního rizika. Při rTMS není účinek jednotlivých stimulů stejný, uplatňuje se zde kumulativní efekt, tzn., že účinek rTMS může překračovat i dobu vlastní stimulace modulací kortikální excitability. Mimo přímo stimulované kortikální oblasti lze pomocí rTMS nepřímo ovlivnit i struktury subkortikální. Tato skutečnost nám umožňuje i studium kortiko-subkortikálních funkčních vztahů.

Účinky rTMS na excitabilitu primární motorické kůry lze odečíst ze změn MP a amplitudy MEP. rTMS primární motorické kůry s frekvencí 1 Hz při nadprahové intenzitě vede k poklesu amplitudy MEP, která přetrvává několik minut. Oproti tomu rTMS s frekvencí 5 Hz či více stejné oblasti vede k několikaminutovému zvýšení excitability, tedy ke zvýšení amplitudy MEP (Bareš, 2008). Tento fenomén lze vysvětlit analogií s účinkem přímé elektrické stimulace v animálních studiích, kdy přímá vysokofrekvenční elektrická stimulace vede k dlouhodobému nárůstu synaptického přenosu, k long-term potentiation (LTP) a přímá nízkofrekvenční elektrická stimulace k dlouhodobému oslabení synaptického přenosu, k long-term depression (LTD) (Hoffman et al., 2002).

Schopnost rTMS modulovat kortikální excitabilitu nám nabízí možnost aplikovat rTMS za účelem normalizace kortikální excitability, tedy možnost snížit či zvýšit kortikální excitabilitu v závislosti na charakteru poruchy. rTMS je užívána ve výzkumu terapie některých neuropsychiatrických onemocnění. Většina těchto prací je ovšem velmi těžko reprodukovatelná a aktuálně se nezdá, že účinek rTMS ve smyslu přímé modulace kortikální excitability či přímo ve smyslu primárního transsynaptického efektu trvá dostatečně dlouho na to, aby přinesl terapeutický benefit (Pascual-Leone et al., 1998). Dostatečně dlouho přetrvávající klinický účinek rTMS by teoreticky mohl být zprostředkován kaskádou neurofyzilogických a neurochemických pochodů, včetně exprese časných genů a transkripce proteinů. Tyto mechanismy účinku nejsou ještě dostatečně objasněny.

Modifikací rTMS je tzv. „theta burst stimulation“ (TBS), výboj 3–5 stimulů o frekvenci 50 Hz aplikovaných opakovaně každých 200 ms. TBS je schopna navodit dlouhodobější změny stimulované části kortexu trvající po dobu delší než 60 minut (Huang, 2005).

Pro správné pochopení účinků rTMS je důležité pochopit vzájemný vztah mezi fyziologickým účinkem stimulace a jejími behaviorálními konsekvencemi. Tento vztah byl studován v animálních studiích. Jako příklad lze uvést experiment (Wang et al., 1999), v němž byla aplikována rTMS o různých frekvencích s následným snímáním elektrofyzilogické aktivity mozku. Každá z aplikací byla následována zrakovou diskriminační úlohou. Tato studie ukázala, že rTMS může vést jak k LTD přetrvávající až 24 hodin, tak k LTP, která přetrvává až 3 hodiny. Behaviorálním účinkem rTMS bylo zpomalení rychlosti učení u pokusných zvířat.

Výzkumy se shodují na skutečnosti, že nízkofrekvenční rTMS vede ke snížení kortikální excitability během samotné stimulace (Pascual-Leone et al., 1994) a trvá i po jejím skončení (Pascual-Leone et al., 1998). Menší shody dosahuje tvrzení, že vysokofrekvenční rTMS jednoznačně zvyšuje kortikální excitabilitu. Aplikace rTMS o různých frekvencích (Maeda et al., 2000) s následným měřením změn MP zjistila, že aplikace 1 Hz rTMS vede ke zvýšení prahu MEP, snížení prahu MEP bylo dosaženo 20 Hz rTMS, ale nikoliv po 10 Hz

rTMS.

Jednoznačným závěrem studií je fakt, že změny kortikální aktivity navozené rTMS se různí v závislosti na délce stimulace, frekvenci, intenzitě, ISI, celkovém počtu pulsů a interindividuální variabilitě senzitivity ke stimulaci. Účinek rTMS se liší i v závislosti na oblasti stimulované při dané úloze.

Pascal-Leone aplikoval 1 Hz a 10 Hz rTMS na oblast motorického kortexu či DLPFC dobrovolníků, kteří vykonávali úlohu týkající se vizuomotorické paměti. Aplikace 10 Hz rTMS motorického kortexu vedla k rychlejšímu osvojení zadané úlohy, zatímco rTMS DLPFC o stejné frekvenci učení narušila. Pro interpretaci těchto výsledků je nutné přijmout jako relevantní pro výsledný efekt nejen vliv rozdílné frekvence, intenzity nebo délky stimulace, ale také význam role, kterou pro zadanou úlohu hraje určitá kortikální oblast, kterou pomocí dané úlohy zkoumáme.

#### **4.11.1 Parametry rTMS**

Pro výsledný účinek rTMS s ohledem na očekávaný výstup neurofyzilogických i klinických studií jsou důležité následující parametry:

- intenzita stimulu; podprahová, prahová a nadprahová
- frekvence stimulace; nízkofrekvenční, vysokofrekvenční
- počet stimulů v jednom stimulačním bloku
- interval mezi jednotlivými bloky
- celkový počet stimulačních bloků
- celková doba stimulace
- celkový počet jednotlivých podnětů

#### **4.11.2 Bezpečnost rTMS**

Bezpečnostní doporučení pro aplikaci rTMS, tedy doporučené maximální hodnoty jednotlivých parametrů, byly stanoveny organizací National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Ke stanovení těchto bezpečnostních limitů vedla především indukce epileptických záchvatů při aplikaci rTMS (Bareš, 2008). Aplikujeme-li nízkofrekvenční rTMS, docílíme snížení kortikální excitability (Rossi et al., 2000), aplikací vysokofrekvenční rTMS (Berardelli et al., 1998) docílíme zvýšení kortikální excitability, čímž zvyšujeme riziko rozvoje epileptického paroxysmu. Mezi opatření zajišťující bezpečnost při vysokofrekvenční rTMS patří bezpečná intenzita stimulů stanovená z individuálního MP, dlouhé ISI (5-6 s) a volba delších intervalů mezi jednotlivými stimulacemi vzhledem k vysoké interindividuální



variabilitě senzitivity ke stimulaci (Maeda et al., 2000). Pacienti s anamnézou epilepsie či predisponujícími faktory musí být z TMS studií vyřazeni. Absolutní kontraindikací rTMS jsou kovové a elektronické implantáty v těle pacienta.

Mezi méně závažné nežádoucími účinky rTMS patří přechodné zvýšení sluchového prahu, které je navozeno hlukem produkovaným přístrojem (Pascual-Leone et al., 1993), cefalea, nauzea a záškuby obličejového svalstva, které jsou často pacienty vnímány jako nejvíce obtěžující. Wassermann (Wassermann, 1998) mimo výše zmíněné popsal i méně časté nežádoucí účinky na afektivitu; např. případy pacientů plačících či smějících se po aplikaci rTMS na oblast levého prefrontálního kortexu. Dlouhodobé nežádoucí účinky rTMS nebyly popsány (Příloha 3.).

#### **4.11.3 Výzkumné aplikace rTMS**

V případě výzkumných protokolů je účelem rTMS přechodná inaktivace vyšetřované mozkové oblasti. Nejčastějšími klinickými aplikacemi rTMS je např. určení lateralizace řečových funkcí, vyšetření kognitivních funkcí, studium patofyziologie epilepsie a extrapyramidových onemocnění.

Jednou z prvních demonstrací rTMS účinku, patřící mezi tzv. „lesion studies“ (Pascual-Leone et al., 1994a) byla aplikace 25 Hz rTMS na oblasti okcipitálního a parietálního kortexu. Cílem stimulace bylo navození a studium zrakové extinkce. Stimulace pravého parietálního kortexu dle očekávání vedla ke zrakové extinkci stimulu levého zrakového pole při současné percepci a ke stejným výsledkům vedla i stimulace levého parietálního kortexu. Okcipitální stimulace interferovala s percepcí jakéhokoliv stimulu kontralaterálnímu ke stimulované hemisféře. Významnou oblastí zájmu rTMS je učení. Studie se zabývají např. mírou zapojení určitých mozkových oblastí při procesu učení a vykonávání již naučeného. Pomocí rTMS byla např. studována otázka, zda posteriorní parietální kortex (PPC) hraje významnou roli pouze při orientaci v novém prostředí či je zapojen vždy, tj. i v prostředí již dobře známém (Walsh et al., 1998). Dobrovolníci trénovali úlohu týkající se vizuální percepce ve zcela novém prostředí. Po naučení zadané úlohy jim byla aplikována rTMS na oblasti parietálního kortexu s nulovým účinkem na plnění dané úlohy, ale rTMS se stejnými parametry aplikována na počátku experimentu provedení této úlohy ztěžovala. Aplikujeme-li u shodné skupiny dobrovolníků novou úlohu, při které nelze uplatnit dříve naučené, má rTMS aplikována na oblast parietálního kortexu schopnost plnění nové úlohy narušit. rTMS lze využít i pro studium řeči.

Aplikací rTMS lze navodit zástavu řeči, zadržávání nebo opakování částí slov. Této schopnosti bylo využito při sledování nemocných trpících epilepsií, kteří čekali na chirurgickou intervenci (Pascual-Leone et al., 1991). Záměrem výzkumu bylo ověřit, zda by rTMS mohla ve

stanovení dominantní hemisféry nahradit invazivní WADA test. Aplikace rTMS s frekvencí 25 Hz opravdu vedla k zástavě řeči a stanovila dominantní hemisféru odpovídající u všech zapojených pacientů výsledkům získaných z WADA testu.

Podobně byla rTMS užita i v neurolingvistické studii (Shapiro et al., 2001) zabývající se rozlišením gramaticky rozdílných skupin ve frontálním kortexu. Autoři demonstrovali roli levého frontálního kortexu v rozlišení sloves dle gramatické třídy. rTMS byla aplikována na část prefrontálního kortexu podél středního frontálního gyru anteriorně a superiorně vzhledem k Brocovu centru, zatímco subjekty prováděly jazykovou úlohu obsahující běžná slovesa a podstatná jména. Testovaným bylo prezentováno slovo následované symbolem indikující tvar, ve kterém slovo nahlas vyslovit. Výsledky experimentu ukázaly, že při placebo stimulaci došlo v průběhu testu ke snížení průměrné latence odpovědi oproti počátečnímu stavu ve stejné míře u obou gramatických skupin. Po aplikaci rTMS došlo opět k poklesu průměrné latence pro podstatná jména, avšak průměrná latence odpovědi pro slovesa se zvýšila. Výsledek demonstruje schopnost rTMS specificky narušit produkci sloves při aplikaci rTMS na oblast levého frontálního kortexu přiléhajícího k Brocově centru.

rTMS lze využít též k výzkumu plasticity mozku, např. při studiu fantomové bolesti, která bývá doprovázena změnou korové reprezentace amputované končetiny. Ve výzkumu (Pascual-Leone et al., 1996) byly sledovány změny excitability motorického kortexu před a po amputaci paže. V průběhu prvního roku po amputaci se mapa korové reprezentace amputované končetiny ipsilaterálně k amputované končetině rozšířila oproti stavu před amputací. Toto rozšíření bylo spojeno s mizením fantomových senzací, jako i s mizením schopnosti rTMS vyvolat fantomovou bolest.

#### **4.11.4 Klinické možnosti rTMS**

Metoda rTMS je velmi prospěšná i v klinické praxi; napomáhá porozumět patofyziologii některých neuropsychiatrických onemocnění, stanovit prognózu klinického stavu a lze ji využít i jako vodítko k farmakologické intervenci (Hallet, 1996).

Studie kortikospinálních odpovědí na stimulaci motorického kortexu provedené u skupiny hemiparetických pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP), mohou být užitečné pro stanovení klinické prognózy či rozlišení různých adaptačních a hojivých mechanismů (Walsh & Pascual-Leone, 2003).

Studie excitability motorického kortexu u pacientů trpících těžkou farmakorezistentní depresivní poruchou odhalily interhemisferickou asymetrii v hodnotách MP se sníženou excitabilitou v levé hemisféře. Nálezy obdobných výzkumů mohou být přínosné např. pro klinický odhad odpovědi na léčbu (Maeda et al., 2000).

U pacientů trpících migrénou lze pomocí rTMS okcipitálního kortexu evokovat fosfeny a tak potvrdit hyperexcitabilitu zrakové kůry během migrenózního záchvatu (Mulleners et al., 2001). Studie kortiko-kortikální excitability provedená u pacientů trpících fokální dystonií demonstrují sníženou intrakortikální inhibici (Chen et al., 1997). rTMS je využívána ve výzkumu i terapii depresivní poruchy, schizofrenie, OCD, PTSD, Parkinsonovy choroby, fokální dystonie a epilepsie. Většina těchto prací ovšem nebyla reprodukována.

Aktuálně se nezdá být pravděpodobné, že účinek rTMS ve smyslu přímé modulace kortikální excitability či přímo ve smyslu primárního transsynaptického efektu trvá dostatečně dlouho na to, aby přinesl terapeutický benefit v léčbě těchto chorob (Pascual-Leone et al., 1998). Dostatečně dlouho přetrvávající klinický účinek rTMS by teoreticky mohl být zprostředkován kaskádou neurofyzilogických a neurochemických pochodů, včetně exprese časných genů a transkripce proteinů. Tyto mechanismy účinku nejsou ale ještě dostatečně objasněny.

#### **4.11.5 Kombinace rTMS s dalšími zobrazovacími a elektrofyziologickými metodami**

rTMS je velmi dobrým nástrojem ke studiu vztahů mezi chováním a strukturální či funkční charakteristikou jednotlivých oblastí mozku. Aplikaci rTMS lze s výhodou kombinovat s mapováním mozku, neboť rTMS umožňuje modifikovat neuronální aktivitu a tím testovat vztahy mezi strukturou a funkcí zjištěnou funkčními neurozobrazovacími technikami.

Aplikujeme-li rTMS za současného měření aktivity PET či fMRI, lze testovat kortikální excitabilitu a konektivitu nezávisle na chování. Studium a znalosti změn neuronální aktivity nebo specifických neurotransmiterových systémů navozených rTMS nám umožňuje dokonalejší porozumění patofyziologii některých mozkových poruch a optimalizaci potenciálních stimulačních terapeutických přístupů. Vysoké časové rozlišení EEG umožňuje potřebný náhled na dynamiku změn kortikální excitability a konektivity navozených rTMS. Kombinace rTMS s fMRI má oproti kombinaci s PET několik výhod. Kromě absence ionizujícího záření umožňuje i vyšší časové a prostorové rozlišení. Tato kombinace se jeví jako přínosná např. při sledování funkčních změn po prodělané CMP. Kombinace PET a rTMS nám nabízí možnost studovat účinky rTMS na mozkový metabolismus a neuronální transmissi, umožňuje měření uvolňování specifických neurotransmiterů, např. dopaminu, a vyhodnocovat změny korové excitability či konektivity způsobené různými intervencemi (Bareš, 2008).

#### **4.11.6 rTMS v kombinaci s farmaky a indukce procesů na buněčné úrovni**

Literatura se zabývá např. interferencí farmak s LTP navozenou rTMS (Bütefisch et al.,

2000). V této studii byl za účelem modulace LTP podáván subjektům dextromethorpan, který blokuje NMDA receptor, který je nezbytný pro LTP a lorazepam, modulátor GABA, který LTP blokuje. Výsledky studie demonstrovaly, že lorazepam i dextromethorpan oproti kontrolnímu lamotriginu znemožnily evokaci pohybu prstu ve stejném směru, ve kterém byl naučen. Zadaný motorický úkol byl po podání těchto farmak prováděn s téměř identickými výsledky jako před začátkem tréninku, a to lze dle autora pokládat za důkaz skutečnosti, že NMDA inhibice GABA aktivity vede k inhibici facilitace LTP. Lze tak vyvozovat, že rTMS navozuje změny i na úrovni chemických procesů.

V animální studii (Hausmann et al., 2000) byl sledován účinek dlouhodobě aplikované vysokofrekvenční rTMS na expresi časných genů c-fos, indikátorů neuronální aktivity. Výsledky ukázaly zvýšenou expresi těchto genů v VI. vrstvě parietálního kortexu a v oblasti hipokampu. Výsledek podporuje existenci závislosti mezi rTMS a procesy na buněčné úrovni.

Aplikace rTMS vede v animálních studiích i k behaviorálním změnám. Příkladem je aplikace vysokofrekvenční rTMS na oblast levého frontálního kortexu hlodavců, která vedla k rozvoji lepších sebezáchovných strategií ve vodním bludišti oproti kontrolní skupině (Keck et al., 2000). Zároveň byla u stimulovaných hlodavců nalezena statisticky signifikantně nižší produkce adrenokortikotropního hormonu (ACTH). V souvislosti s tím byly publikovány studie demonstrující neuroprotektivní účinky rTMS ve smyslu selektivní modulace vyplavování biogenních aminů (Keck et al., 2000a). Nálezy dále demonstrují schopnost rTMS zvýšit expresi brain-derived neurotrophic factors (BDNF) a cholecystokininu (CCK) (Müller et al., 2000). Tyto nálezy upozorňují na těsné spojení mezi účinkem rTMS na buněčné úrovni a chováním.

## **5. rTMS v léčbě tinnitu**

### **5.1 Úvod**

TMS je experimentální metoda schopná stimulovat neurony prostřednictvím krátkých pulzů magnetického pole, které jsou produkovány cívkou přiloženou k hlavě pacienta. Zatímco jednotlivé magnetické pulzy nevedou k déletrvajícím efektům, rytmická aplikace většího množství pulzů, tedy rTMS dokáže indukovat změny neuronální excitability, které trvají déle než samotná doba stimulace. Vzhledem k výraznému poklesu intenzity magnetického pole s rostoucí vzdáleností od cívky, je přímý efekt stimulace limitován pouze na povrchové kortikální oblasti mozku. Nepřímý účinek stimulace se však šíří i trans-synapticky do oblastí vzdálenějších a funkčně spojených (Siebner et al., 2003). Schopnost rTMS indukovat změny neuronální excitability, které přetrvávají samotnou dobu stimulace, připomíná fenomén známý z animálních studií, kdy opakovaná elektrická stimulace vede ke změnám synaptické aktivity (Hoffman & Cavus, 2002), tedy k LTP či LTD, k fenoménům důležitým pro učení a paměť.

Tinnitus je spojen se změnami neuronální aktivity v kortikálních oblastech včetně primárního auditivního kortexu. Protože rTMS má schopnost fokálně modulovat nervovou aktivitu, existují předpoklady, že dokáže interferovat i s abnormální nervovou aktivitou spojenou s tinnitem, a tím ovlivnit jeho vnímání.

### **5.2 Jednotlivá aplikace rTMS vede k přechodné supresi tinnitu**

Z recentně publikovaných výzkumů vyplývá, že i jednotlivá aplikace rTMS vede k přechodné redukci tinnitu.

#### **5.2.1 rTMS temporálního a temporoparietálního kortexu**

Jediná vysokofrekvenční (10 Hz) rTMS levého temporoparietálního kortexu vedla v pilotní studii k přechodné redukci tinnitu u 57% pacientů (Plewnia et al., 2003). Tento výsledek byl potvrzen v rozsáhlé studii se 114 pacienty s unilaterálním tinnitem (De Ridder et al., 2005), kdy byla rTMS aplikována ve frekvencích mezi 1 až 20 Hz na auditivní kortex kontralaterální k vnímanému tinnitu. V této studii bylo nejlepších výsledků dosaženo při užití vyšších frekvencí u krátce trvajícího tinnitu a nižších frekvencí u pacientů s dlouhodobějším trváním obtíží.

Výsledky studií jsou nejednotné. Některé (Folmer et al., 2006) potvrdily účinnost vysokofrekvenční stimulace levého temporoparietálního kortexu, jiné (Londero et al., 2006) naopak demonstrovaly supresi tinnitu po vysokofrekvenční stimulaci pouze u 1 pacienta ze 13. V tomto ohledu je nutné mít na zřeteli, že jednotlivé studie užívají často rozdílné metody k lokalizaci místa stimulace.

Aplikace nízkofrekvenční (1 Hz) rTMS na oblast temporoparietálního kortexu za užití

individuální lokalizace cívky pomocí neuronavigačního systému, vedla k redukci symptomů u většiny pacientů až na 30 minut, což je výrazně delší doba ve srovnání s běžným, sekundy trvajícím účinkem jednorázové rTMS.

rTMS lze aplikovat ve dvou modech, v tzv. „tonic mode“ a „burst mode“. Tři výboje o frekvenci 50 Hz, s interstimulačním intervalem 20 ms, aplikované každých 200 ms (TBS) se ukázaly být účinnější, tzn., měly déletrvající účinek na lidský kortex oproti stimulaci tonické (Huang et al., 2005). Ovšem jednotlivá aplikace kontinuální „theta burst stimulation“ na oblasti temporálního kortexu vedla pouze ke krátkodobé redukci hlasitosti tinnitu ve srovnání s jednotlivou stimulací tonickou. V následujících studiích měla TBS u pacientů slyšících pouze čistý tón srovnatelný účinek se stimulací tonickou a výraznější účinek u pacientů trpících tinnitem, který se skládal z více tónů (De Ridder et al., 2007b). V tomto směru vznikla teorie, podle které vzniká tinnitus projevující se jedním čistým tónem, na základě zvýšení nervové aktivity v lemniskálním, tonotopicky organizovaném auditivním systému a tinnitus složený z mnoha tónů na základě zvýšené aktivity v extralemniskálních méně tonotopicky organizovaných auditivních strukturách (De Ridder et al., 2010).

### **5.2.2 rTMS dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC)**

DLPFC hraje významnou roli ve zpracování sluchového stimulu; má facilitační účinek na uchovávání sluchové paměti, obsahuje sluchové paměťové buňky (Bodner et al., 1996), uplatňuje se v časné inhibiční modulaci vstupů do primárního auditivního kortexu (Knight, 1989) a je spojen s pozorností k sluchovým podnětům (Voisin et al., 2006), čímž moduluje zpracování sluchového stimulu (Mitchell et al., 2005).

Ukázalo se, že rTMS DLPFC následovaná rTMS auditivního kortexu vede ve výsledku k vyšší míře suprese tinnitu, než pouze izolovaná stimulace auditivního kortexu (Kleinjung et al., 2008). Aktuální, ještě nepublikovaná studie se 62 pacienty došla k závěru, že i samotná rTMS s frekvencí 1 Hz aplikovaná na pravý DLPFC přechodně snižuje hlasitost tinnitu (Langguth & De Ridder, in press).

### **5.2.3 rTMS dorzálního anteriorního cingulátového kortexu**

EEG a MEG studie demonstrovaly, že dorzální část anteriorního cingulátového kortexu (dAAC) je zapojena do modulace negativních emočních reakcí spojených s tinnitem a aktivita této oblasti vzrůstá s délkou trvání tinnitu (De Ridder et al., 2011c). Stimulace 1 a 3 Hz dAAC kónickou cívkou vede nejen ke zmírnění intenzity tinnitu, ale i ke zmírnění s tinnitem spojených negativních emocí (Vanneste et al., 2011a).

#### **5.2.4 rTMS parietálního kortexu**

Výrazný negativní emoční doprovod těžkého invalidizujícího tinnitu vede často k vyššímu stupni selektivní pozornosti k tinnitu. Zvýšená pozornost k auditivním stimulům aktivuje sulcus intraparietalis (IPS), který byl navržen jako další teoretický cíl pro modulaci tinnitu doprovázeného výrazným stresem (Vanneste et al., 2012). K signifikantní redukci tinnitu vedla v této studii 5 Hz a 10 Hz rTMS obou IPS.

### **5.3 Opakovaná aplikace rTMS v léčbě tinnitu**

#### **5.3.1 Opakovaná aplikace nízkofrekvenční rTMS**

Opakovaná aplikace nízkofrekvenční rTMS v léčbě tinnitu vychází z předpokladu, že dlouhodobého zlepšení tinnitu lze dosáhnout redukcí hyperaktivity auditivního kortexu (Hoffman & Cavus, 2002). Ve většině studií, jejichž výsledkem je signifikantní redukce tinnitu, je aplikována nízkofrekvenční rTMS na oblasti temporálního a temporoparietálního kortexu v dlouhých sériích s 1200-2000 stimuly opakovaně po dobu 5-10 dnů.

Napříč studiemi (Příloha 4.) je ale míra redukce tinnitu a přetrvávání tohoto efektu rozdílná, důvodem je pravděpodobně užití odlišného designu, stimulačních parametrů a kritérií pro výběr pacientů. Účinek tohoto typu stimulace demonstrovala placebem kontrolovaná studie, ve které byla přesná lokalizace cívky nad oblast maximální aktivity auditivního kortexu zajištěna neuronavigačním systémem na základě FDG PET obrazu každého jednotlivého pacienta (Kleinjung et al., 2005). Aktivní stimulace v této studii vedla ke statisticky signifikantní redukci tinnitu, která přetrvávala i po následujících 6 měsících, zatímco placebo stimulace ke zlepšení nevedla.

Odlišným systémem pro identifikaci místa stimulace je provedení  $[O_2]H_2O$  PET po aktivaci auditivní kortikální oblasti lidokainem (Plewnia et al., 2007). Také tento přístup vedl k mírné, avšak statisticky signifikantní redukci tinnitu po nízkofrekvenční rTMS.

K umístění cívky nad oblast temporálního kortexu (Langguth et al., 2006b) lze využít i EEG systém 10-20. I při takto lokalizované stimulační oblasti vede nízkofrekvenční rTMS k signifikantní redukci tinnitu. Pozitivní výsledky demonstrovaly i další studie užívající nízkofrekvenční rTMS v terapii tinnitu (Anders et al., 2010; Khedr et al., 2010; Marcondes et al., 2010).

#### **5.3.2 Délka trvání pozitivního účinku rTMS na symptomy tinnitu**

Výsledky některých studií demonstrují dlouhodobý, měsíce (Khedr et al., 2010, Kleinjung et al., 2005), někdy i roky (Burger et al., 2011) trvající účinek rTMS, zatímco výsledky jiných studií (Plewnia et al., 2007a) dlouhodobější účinky vůbec nezaznamenaly.

rTMS byla použita i ve formě udržovací léčby chronického tinnitu (Mennemeier et al., 2008). Pro tento účel byla rTMS aplikována vždy po znovuoobjevení tinnitu a to ve formě 1 až 3 aplikací. Výsledkem opakované stimulace bylo dosažení stabilizace tinnitu na nízkém stupni hlasitosti. Pozitivní účinek udržovací stimulační léčby byl potvrzen i PET nálezem redukované metabolické aktivity stimulované temporální oblasti. Podporou pro užívání rTMS ve formě udržovací léčby tinnitu je skutečnost, že pacienti reagující jednou pozitivně na rTMS terapii, mají i při dalších aplikacích ze stimulace prospěch (Langguth et al., 2008).

### **5.3.3 Stimulační frekvence při terapii tinnitu**

První výzkumy využívající rTMS pro léčbu tinnitu užívaly nízkofrekvenční formu stimulace na základě předpokladu, že 1 Hz rTMS snižuje neuronální excitabilitu (Chen et al., 1997a). Dalším důvodem pro aplikaci nízkých frekvencí byly nálezy o účinnosti nízkofrekvenční rTMS u jiných neuropsychiatrických poruch, především u terapie auditivních halucinací (Hoffman & Cavus, 2002). Jednoznačná platnost této teorie byla zpochybněna novějšími nálezy, které demonstrují minimálně stejně pozitivní efekt při užití frekvence 10 a 25 Hz (Khedr et al., 2008). Aktuální výzkum užívaný kontinuí TBS demonstroval, že i tato forma stimulace má teoretický potenciál v terapii tinnitu (Chung et al., 2011). I přes slibné experimentální výzkumy se zdravými dobrovolníky, které naznačily, že vysokofrekvenční stimulace následovaná stimulací nízkofrekvenční posiluje výsledný účinek stimulace (Iyer et al., 2003), klinické studie u nemocných trpících tinnitem tuto hypotézu nepotvrdily (Langguth et al., 2008a).

### **5.3.4 Lokalizace stimulační cívky**

Přesná lokalizace stimulační cívky, stejně tak jako samotné optimální místo stimulace, jsou stále nedořešenou otázkou. Užívané diagnostické metody identifikují abnormální nervovou aktivitu v souvislosti s tinnitem v nepatrně odlišných lokalizacích. Tyto odchylky posléze v jednotlivých studiích vedou ke stimulaci mírně odlišných oblastí.

Vyšetření FDG PET ukazuje v souvislosti s tinnitem na zvýšenou kortikální aktivitu především v levém auditivním kortexu, a to nezávisle na lateralitě vnímaného tinnitu (Arnold et al., 1996). Tento výzkum byl v mnoha studiích základem pro výběr oblasti levého auditivního kortexu pro léčbu tinnitu pomocí rTMS. Z tohoto nálezu vycházela studie (Langguth et al., 2006), která vedla ke statisticky signifikantnímu pozitivnímu ovlivnění příznaků tinnitu. Ve studii s větším vzorkem pacientů ovšem nebyl tento pozitivní výsledek replikován (Schecklmann et al., 2011). Aktuální studie využívající FDG PET k identifikaci změn neuronální aktivity před a po rTMS, nenalezla ve stimulované oblasti změny aktivity kortexu či intenzity tinnitu (Mennemeier et al., 2011).



Metody fMRI (Smits et al., 2007a) a MEG (Weisz et al., 2007) vedly k teorii, podle které je do vzniku tinnitu zapojen naopak kontralaterální auditivní kortex (De Ridder et al., 2010). Tuto hypotézu potvrdila studie (Khedr et al., 2010), podle které je stimulace temporoparietálního kortexu kontralaterálního k vnímanému tinnitu účinnější než stimulace ipsilaterální (Khedr et al., 2010). Výsledek ale neodpovídá obdobné studii (Frank et al., 2010), podle které je naopak levostranná rTMS auditivního kortexu méně účinná u pravostranného tinnitu než u tinnitu levostranného.

Na základě současných nálezů, které zdůrazňují roli non-auditivních oblastí na vzniku tinnitu, byly stimulační protokoly rozšířeny i na oblasti frontálního kortexu. Zdá se, že lepšího účinku lze dosáhnout jak vysokofrekvenční stimulací levého prefrontálního kortexu, tak nízkofrekvenční stimulací pravého prefrontálního kortexu následovaného nízkofrekvenční stimulací levého temporálního kortexu (Kleinjung et al., 2008, Kreuzer et al., 2011).

### **5.3.5 Farmakologické posílení účinku rTMS**

Pro posílení účinku rTMS byla aplikována farmaka aktivující dopaminergní receptory (Bao et al., 2001). Podáním levodopy ani bupropionu před samotnou rTMS nebylo dosaženo efektivnějšího účinku rTMS (Kreuzer et al., 2011).

### **5.3.6 Prediktory pozitivního klinického účinku rTMS**

Je pravděpodobné, že klinická charakteristika pacientů, stejně tak jako jednotlivé subtypy tinnitu mají významný vliv na terapeutický efekt rTMS. Častým výstupem studií je skutečnost, že pacienti s krátkodobou anamnézou tinnitu odpovídají na stimulační terapii nejlépe (De Ridder et al., 2005). Další klinické prediktory se nepodařilo identifikovat ani při analýze studií s velkým počtem participantů. (Frank et al., 2010).

### **5.3.7 Neurobiologické mechanismy účinku rTMS v léčbě tinnitu**

Mechanismus, kterým rTMS vede k pozitivním klinickým účinkům v léčbě tinnitu, není dosud zcela vysvětlen. Nejprve byla pro léčbu tinnitu navržena nízkofrekvenční rTMS na základě předpokladu, že tinnitus je spojen se zvýšenou neuronální aktivitou auditivního kortexu a domněnkou, že 1Hz rTMS má schopnost redukovat kortikální excitabilitu LTD mechanismy (Hoffman & Cavus, 2002). Tato teorie byla později zpochybněna výsledky studií, které dospěly k závěru, že redukce tinnitu lze docílit jak nízkofrekvenční, tak vysokofrekvenční rTMS (Khedr et al., 2010).

Voxel based morphometry (VBM) byla využita u zdravých osob k výzkumu účinků rTMS na auditivní kortex. Studie identifikovala změny v thalamu a temporálním kortexu, čímž podpořila teorii o vlivu rTMS na thalamokortikální zpracování (May et al., 2007). Jednoznačný

vztah mezi změnami metabolické aktivity spojenými se stimulací a klinickými účinky stimulace dosud nebyl nalezen (Mennemeier et al., 2011). S jistotou neznáme ani konkrétní kortikální oblast, ve které rTMS svůj účinek uplatňuje. Uložení primárního auditivního kortexu v lateromediálním oblasti fissura Sylvii a jeho tonotopické uspořádání; tedy laterální lokalizace nízkých frekvencí a mediální lokalizace vysokých frekvencí, vedla k předpokladu, že oblast bude pomocí rTMS obtížně dosažitelná a účinek teoreticky lepší u pacientů s tinnitem o nižších frekvencích. Tato teorie ale nebyla potvrzena (Frank et al., 2010).

MEG studie demonstrovaly, že rTMS indukuje změny aktivity jak v primárním, tak i v sekundárním auditivním kortexu (Lorenz et al., 2010). Na základě těchto nálezů byla navržena hypotéza, podle které rTMS přímo ovlivňuje pouze povrchově uložený sekundární auditivní kortex a až poté se účinek propaguje na auditivní kortex primární.

## **5.4 rTMS a metodologie výzkumu**

Míra vnímání tinnitu i negativní emoce spojené s jeho percepcí jsou velmi lehce ovlivnitelné placebo efektem a z toho důvodu je k zachycení nespecifických účinků rTMS třeba zajistit adekvátní metodologii výzkumu.

Pro zajištění kontrolních podmínek bylo navrženo více druhů placebo, tzv. „sham“ terapie. Přímou za tímto účelem byla vyvinuta cívka napodobující zvuk aktivní stimulace, ale negenerující magnetické pole. Dalšími možnostmi, které nevedou ke stimulaci kortexu je přiložení aktivní cívky k hlavě pacienta pod úhlem 45° nebo 90° či jednoduše stimulace non-auditivních oblastí mozku. Obtížné je také zajištění optimálních kontrolních podmínek, tedy zaslepení pacientů i osob provádějících rTMS ke stavu stimulace, a to zejména pro souběžnou somatosenzorickou stimulaci, ke které aktivní stimulace vede. Aktuální studie upozorňuje na význam tohoto dvojího účinku rTMS terapie pro výsledný efekt stimulace. Jedná se o účinek přímý kortikální a nepřímý vedoucí k interakci mezi somatosenzorickým a auditivním systémem např. aktivací n. trigeminus (Vanneste et al., 2011b). Jako možný způsob, kterým můžeme odlišit tyto dva účinky rTMS byly navrženy kontrolní podmínky zahrnující elektrickou stimulaci n. facialis (Mennemeier et al., 2009). Vzhledem ke skutečnosti, že nemáme k dispozici objektivní metody pro stanovení míry účinku rTMS na tinnitus, jsou ve většině studií užívány dotazníky a vizuální analogové stupnice. Pozitivní korelace dotazníkového hodnocení a redukce kortikální aktivity vizualizované PET po rTMS v porovnání se stavem před stimulací byla potvrzena studiemi (Smits et al., 2007).

## **5.5 Bezpečnost rTMS při léčbě tinnitu**

Skutečnost, že rTMS je bezpečná a dobře tolerovaná metoda (Rossi et al., 2009), pokud

je prováděna v mezích bezpečnostně definovaných parametrů, (Wassermann, 1998) je potvrzena mnoha studiemi. Auditivní nežádoucí účinky; poruchy sluchu či sluchové halucinace nebyly po stimulaci temporálních oblastí pozorovány. Indukce epileptického paroxysmu, ke které došlo v jednotlivých případech po aplikaci vysokofrekvenční stimulace, nebyla při léčbě tinnitu zaznamenána. Mírné nežádoucí účinky, jako jsou přechodné bolesti hlavy po stimulaci či stahy svalstva ve stimulované oblasti během rTMS jsou udávány přibližně u 10 % pacientů.

## **5.6 Závěr**

I přes to, že v dostupné literatuře má léčba tinnitu pomocí rTMS velký počet pozitivních a slibných výsledků, měli bychom tuto formu terapie posuzovat s jistou rezervou. Důvodem je malý počet pacientů zařazených do jednotlivých výzkumů, významná heterogenita v metodologii studií a vysoká interindividuální variabilita charakteru tinnitu, osobnostních rysů a responsibility vůči rTMS. Nejasná nadále zůstává i délka účinku rTMS. Doposud nebyla definována skupina pacientů, která z této terapie nejvíce profituje, nevíme, jakým způsobem léčbu ovlivňuje farmakologická anamnéza pacienta, komorbidita či aktuálně užívaná medikace. Recentní meta-analýza rTMS terapie v léčbě tinnitu (Meng et al., 2011) zahrnující pouze randomizované kontrolní studie (Anders et al., 2010, Khedr et al., 2008, Marcondes et al., 2010) vedla k závěru, že aktuálně jsou důkazy o účinnosti této metody nedostatečné. Tedy, pro jednoznačnou odpověď o účinnosti rTMS v léčbě tinnitu, jsou nutné další výzkumy. Pro nastavení optimálního terapeutického rTMS protokolu chybí především jednoznačné vysvětlení patofyziologie jednotlivých subtypů tinnitu a neurobiologický účinek rTMS.

## **B.**

**Vlastní výzkum, nízkofrekvenční repetitivní  
transkraniální magnetická stimulace v léčbě  
chronického tinnitu**

## 1. Úvod

Tinnitus je velmi časté onemocnění, které ve své vážné formě vede k invalidizaci a nemocnému znemožňuje vést plnohodnotný život. Jak již bylo uvedeno v teoretické části práce, aktuální výzkum terapie tinnitu se věnuje mnoha teoretickým terapeutickým směrům. Terapie tinnitu v současnosti zahrnuje farmakoterapii, psychoterapii nejčastěji v kombinaci s nejrůznějšími formami specifické edukace, dále sluchovou stimulaci s množstvím odlišných naslouchacích pomůcek a různé formy mozkové stimulace; tDCS, epidurální stimulace, DBS a rTMS. I přes velké množství animálních i klinických studií, etiologických hypotéz a experimentálních forem terapie, nemáme v současnosti k dispozici dobře zavedenou a plně účinnou léčbu vedoucí k dlouhodobé redukci tinnitu.

TMS je neinvazivní forma mozkové stimulace se schopností indukovat změny neuronální aktivity v povrchových kortikálních vrstvách mozku. TMS stimuluje kortikální neurony prostřednictvím krátkých pulzů magnetického pole. Zatímco jednotlivé pulsy nevedou k déletrvajícím účinkům, opakovaná aplikace pulzů, tedy rTMS, dokáže indukovat změny neuronální excitability, které přetrvávají samotnou dobu stimulace, tzn., že vedou k LTD. Dle dostupných klinických výzkumů je jednou z příčin tinnitu právě změna neuronální aktivity kortikálních oblastí spojených se sluchovou percepcí. Protože rTMS má schopnost fokálně modifikovat neuronální aktivitu, lze se domnívat, že dokáže interferovat i s abnormální neuronální aktivitou spojenou s tinnitem a tím ovlivnit i jeho vnímání.

Ve většině studií zabývajících se terapií tinnitu pomocí rTMS, jejichž výsledkem je jeho signifikantní redukce, je aplikována nízkofrekvenční rTMS na oblast temporálního a temporoparietálního kortexu v dlouhých sériích s 1200-2000 stimuly, opakovaně po dobu 5-10 dnů. Napříč studiemi je ale míra redukce tinnitu a přetrvávání pozitivního efektu rozdílná (Příloha 4.). Důvodem je pravděpodobně užití odlišného designu, stimulačních parametrů, metody lokalizace cívky a kritérií pro výběr pacientů.

## **2. Hypotéza**

Stimulační rTMS protokol, který jsme zvolili jako optimální pro potřeby naší studie, léčbu chronického tinnitu, vycházel v době začátku studie z nám známých publikovaných výzkumů. Na základě výsledků těchto studií jsme pro terapii chronického farmakorezistentního tinnitu zvolili aplikaci nízkofrekvenční rTMS na oblast primárního auditivního kortexu. Předpokládali jsme, že aplikací nízkofrekvenční rTMS na oblast auditivního kortexu jedinců s chronickým farmakorezistentním tinnitem dosáhneme poklesu závažnosti symptomů tinnitu či jeho dynamických změn v průběhu sledování. Nulová hypotéza předpokládala, že míra dynamiky těchto změn, tedy redukce závažnosti symptomů tinnitu, se nebude lišit u pacientů stimulovaných aktivní rTMS a pacientů stimulovaných placebo rTMS.

### **3. Cíle studie**

Hlavním cílem naší práce bylo zkoumat v prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studii, zda se výsledné ovlivnění příznaků chronického, farmakorezistentního tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS bude lišit od výsledného efektu placebo rTMS. Vedlejším cílem studie bylo zkoumat, v jaké míře na tuto formu terapie reagují jednotlivé symptomové oblasti tinnitu, které lze hodnotit pomocí specifických dotazníků tinnitu a jaký bude časový průběh odpovědí na aktivní a placebo rTMS terapii. Pomocí autoevaluačních vizuálních analogových škál jsme dále zkoumali, v jaké míře pacienti vnímají závažnost svého tinnitu a jaký je dopad tinnitu na běžné denní a volnočasové aktivity nemocných.

#### **4. Přínos studie**

1. Studie byla provedena za kontrolních podmínek, porovnáván byl účinek aktivní a placebo rTMS na symptomy chronického, farmakorezistentního tinnitu u homogenní skupiny pacientů, vybrané dle přísných kritérií.
2. Prospektivní sledování nám umožnilo pozorovat a hodnotit dosažený účinek rTMS terapie a jeho trvání v obou skupinách po relativně dlouhou dobu, která je již časově dostatečná pro zhodnocení skutečného klinického přínosu léčby.
3. Výsledky studie lze využít nejen pro další výzkum možností rTMS v terapii tinnitu, adekvátní nastavení parametrů přístroje či časového rozvrhu stimulace, ale i pro užití rTMS v léčbě dalších neuropsychiatrických poruch.
4. V českém prostředí je naše studie prvním výzkumem, který se zabývá terapií chronického tinnitu pomocí rTMS, jedná se tedy o jedinečný výzkum zkoumající účinek nízkofrekvenční rTMS v populaci českých pacientů trpících chronickým tinnitem.



## **5. Soubor pacientů**

Účastníky studie byli pacienti s diagnózou chronického tinnitu H 93 dle MKN-10, kteří navštěvovali oddělení otorhinolaryngologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze mezi červnem 2006 a prosincem 2008 nebo byli odesláni na Psychiatrickou kliniku 1. LF UK a VFN Praha lékaři obeznámenými s předmětem naší studie. Do studie byli zařazeni pouze ti pacienti, kteří splňovali vstupní kritéria výzkumu a zároveň nesplňovali žádné z kritérií vylučujících.

### **5.1 Vstupní kritéria**

Vstupní kritéria zahrnovala pravoruké muže i ženy ve věku 17-70 let, kdy lateralita byla stanovena dotazníkem Annettové. Do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou unilaterálního nebo bilaterálního tinnitu H 93.1 dle MKN-10, který v době zahájení studie trval nejméně 6 měsíců a byl rezistentní minimálně 3 měsíce na běžnou farmakologickou léčbu dle hodnocení specialisty. Podávané farmakum a jeho dávkování nesmělo být měněno minimálně 6 týdnů před zahájením stimulační etapy studie. Zařazeni byli pouze pacienti bez jakékoliv zkušenosti s terapií rTMS, s normálními výsledky otoskopie, audiometrie, tympanometrie a testu stapediálních reflexů. Vstupním kritériem byla dále nepřítomnost patologického nálezu při zobrazení morfologie centrální nervové soustavy pomocí strukturální MRI. Všichni zařazení pacienti byli seznámeni s podmínkami studie a podepsali informovaný souhlas se vstupem do studie, který byl schválen Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v dubnu 2004.

### **5.2 Vylučující kritéria**

Na základě bezpečnostní směrnice pro aplikaci rTMS byli ze studie vyloučeni pacienti s anamnestickým údajem o epilepsii, s údajem o pozitivní rodinné anamnéze epilepsie a s přítomností abnormálního EEG záznamu. Pro riziko indukce epileptického paroxysmu byli vyřazeni pacienti užívající farmaka snižující epileptický práh, jako jsou tricyklická antidepresiva, bupropion a klasická antipsychotika nebo farmaka redukující kortikální excitaci jako jsou antikonvulziva, BZD a další sedativní látky.

Dalšími vylučujícími kritérii byla přítomnost intrakraniální hypertenze, anamnéza vážného úrazu hlavy, cévní mozkové příhody, přítomnost aneurysmatu či jiné cévní mozkové malformace, jakákoliv forma neurodegenerativního onemocnění mozku, tumory mozku a neurochirurgické výkony v anamnéze. Na základě bezpečnostních směrnic nesměli být do studie přijati pacienti s implantovaným pacemakerem, aplikační pumpou, kovovým implantátem v hlavě a gravidní a kojící ženy. Vyřazeni byli i nemocní s klinicky závažným somatickým onemocněním kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním a systémovým autoimunitním.

Vylučujícím kritériem byla diagnóza jiné formy tinnitu a farmakoterapie než výše

uvedené. Vzhledem k předmětu zájmu naší studie byli vyloučeni pacienti s vážnou poruchou sluchu ( $>90$  dB v 4000 Hz), s morbus Manièr, pacienti trpící klinicky významnou psychiatrickou poruchou diagnostikovanou jak psychiatrickým vyšetřením, tak dotazníkovým šetřením. Jednalo se především o pacienti s významnou kognitivní deteriorací a o pacienti s klinicky vážnou depresivní poruchou. Jako pomocný nástroj pro diagnózu depresivní poruchy byla užita Beckova sebesuzovací stupnice deprese a objektivní Hamiltonova stupnice pro posuzování deprese a Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) k posouzení obecné psychopatologie zúčastněných pacientů (Milerová et al., accepted). Pacienti, kteří byli z pohledu celkových skóre těchto stupnic zatíženi klinicky významnou depresí, nebyli do studie zařazeni. Jmenované stupnice byly užity i po ukončení studie, kdy nebylo ani u jediného z pacientů, kteří studii dokončili, zjištěno celkové skóre svědčící pro přítomnost depresivní poruchy. Dodatečně zařazená stupnice, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) pro diagnostiku symptomů svědčících pro schizofrenii, nebyla pozitivní před zahájením ani po ukončení studie ani v jediném případě. Vylučujícím kritériem pro vstup do studie byla konečně i neschopnost porozumět informovanému souhlasu a neschopnost splnit nároky jednotlivých procedur výzkumu.

### **5.3 Výběr pacientů pro naši studii**

Vstupními a vylučujícími kritérii bylo hodnoceno celkem 124 potencionálně vhodných pacientů. Z tohoto počtu vhodných adeptů vyhovělo nastaveným vstupním kritériím pouze 55 pacientů a z toho 3 odmítli podepsat informovaný souhlas. Do protokolu studie bylo tedy zařazeno celkem 52 pacientů. Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do 2 skupin; aktivní real rTMS s počtem 26 pacientů a placebo sham rTMS s počtem 26 pacientů.

Ve skupině real rTMS odstoupili v průběhu již zahájené léčby 4 pacienti. Důvodem odstoupení bylo pro 2 pacienty zhoršení symptomů tinnitu v iniciální fázi terapie, pro 1 pacienta bolest v místě stimulace a svalové záškuby m. masseter a pro 1 pacienta bolest hlavy následující rTMS. Ve skupině sham rTMS odstoupilo celkem 6 pacientů. Pro 3 pacienty byl důvodem pro odstoupení pocit nedostatečné účinnosti metody, pro 2 pacienty bolesti hlavy následující stimulaci, 1 pacient se po úvodních 2 aplikacích z pro nás neznámých příčin již nedostavil.

Celkem protokol studie dokončilo 42 pacientů. Ve skupině real rTMS dokončilo protokol studie 22 pacientů; 10 mužů a 12 žen. Lateralita vnímaného tinnitu byla u těchto pacientů: 6x pravostranná, 3x levostranná, 13x bilaterální. Průměrná délka trvání tinnitu v této skupině byla  $106,8 \pm 81,6$  měsíců. Protokol sham rTMS dokončilo 20 pacientů; 17 mužů a 3 ženy. Lateralita vnímaného tinnitu byla 2x pravostranná, 4x levostranná, 14x bilaterální.

Průměrná délka trvání tinnitu v této skupině byla  $88,4 \pm 67,5$  měsíců. Deskriptivní statistický popis souboru pacientů, kteří studii dokončili, uvádí Tabulka 1. a Tabulka 2. Obrázek 7. popisuje výběr pacientů, randomizaci a odstoupení ze studie.

### Statistics

|                |         |                 |
|----------------|---------|-----------------|
| AGE            |         |                 |
| N              | Valid   | 42              |
|                | Missing | 0               |
| Mean           |         | 49,02           |
| Median         |         | 54,00           |
| Mode           |         | 56 <sup>a</sup> |
| Std. Deviation |         | 14,301          |
| Minimum        |         | 20              |
| Maximum        |         | 69              |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

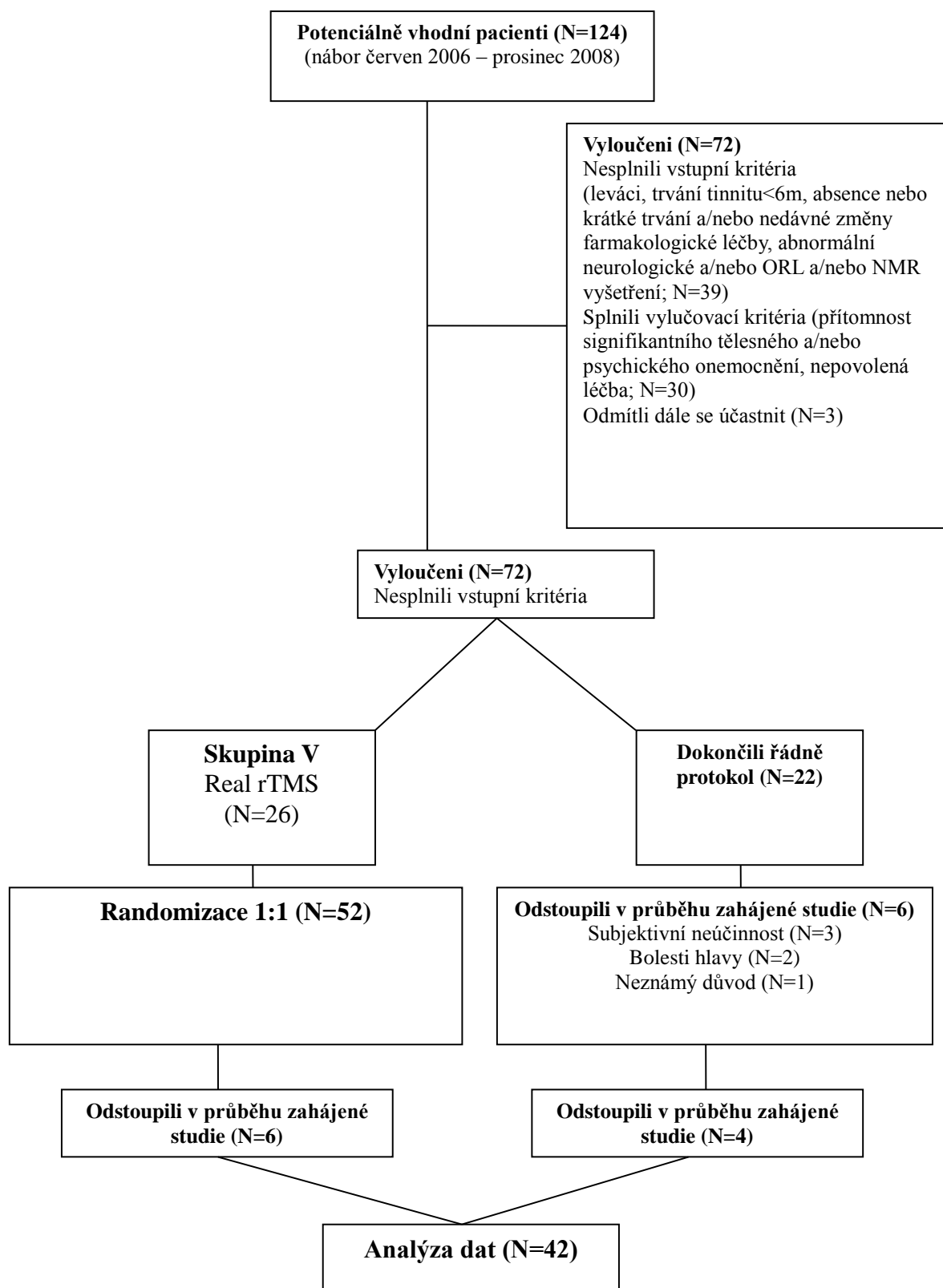
**Tabulka 1.** Deskriptivní statistický popis souboru pacientů, kteří studii dokončili (N=42).

### Statistics

|     |                |         |                 |
|-----|----------------|---------|-----------------|
| AGE |                |         |                 |
| V   | N              | Valid   | 22              |
|     |                | Missing | 0               |
|     | Mean           |         | 48,09           |
|     | Median         |         | 51,50           |
|     | Mode           |         | 58              |
|     | Std. Deviation |         | 14,861          |
|     | Minimum        |         | 20              |
|     | Maximum        |         | 69              |
| S   | N              | Valid   | 20              |
|     |                | Missing | 0               |
|     | Mean           |         | 50,05           |
|     | Median         |         | 56,00           |
|     | Mode           |         | 33 <sup>a</sup> |
|     | Std. Deviation |         | 13,968          |
|     | Minimum        |         | 27              |
|     | Maximum        |         | 66              |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

**Tabulka 2.** Deskriptivní statistický popis souboru pacientů, kteří studii dokončili v real rTMS (V) (N=22) a v sham rTMS (S) (N=20).



**Obrázek 7.** Výběr pacientů, randomizace, odstoupení ze studie.

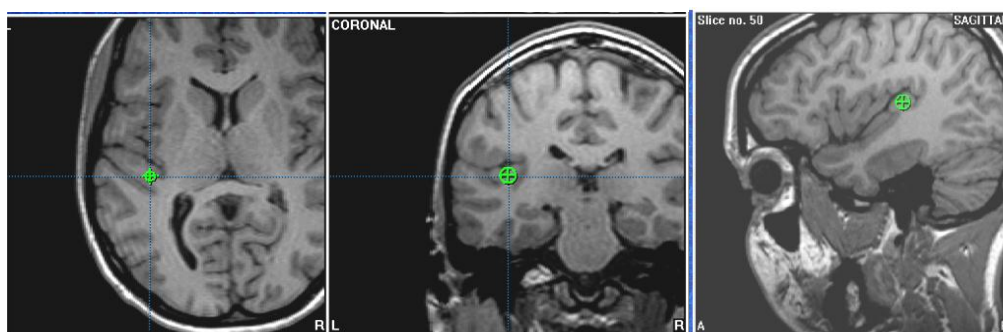
## 6. Průběh studie

### 6.1 Otorhinolaryngologické vyšetření

Vhodní kandidáti do naší studie byli vybíráni na Klinice otorhinolaryngologie 1. LF UK & VFN specialistou v oboru ORL. Participace v naší studii byla nabídnuta pacientům s dg. chronického tinnitu H 93 dle MKN-10, kteří navštěvovali ORL kliniku mezi červnem 2006 a prosincem 2008. Na ORL klinice absolvovali vhodní kandidáti základní vyšetření sluchu; tónovou audiometrii za účelem stanovení sluchového prahu a případného typu poruchy sluchu; vyšetření otoakustických emisí za účelem vyšetření převodního systému sluchového aparátu; a tympanometrii, měřící přímo mechanické a akustické vlastnosti bubínku, k objektivnímu vyšetření sluchu. Po absolvování všech výše uvedených ORL vyšetření a podpisu informovaného souhlasu, byl pacient odeslán na Neurologickou kliniku 1. LF UK & VFN.

### 6.2 Strukturální MRI, „frameless stereotaxy“

Na Neurologické klinice VFN & 1. LF UK byla každému z pacientů zařazenému do studie provedena strukturální MRI v T1-váženém obraze se zaměřením na oblast levého temporoparietálního kortexu (*1.5-T system, Gyroscan NT; Philips Medical Systems, Shelton, CT*). MRI snímky byly popsány specialistou v oboru neurologie, který zároveň vyloučil případnou morfologickou patologii. MRI snímek pacienta byl posléze transportován do přístroje Brainsight-Frameless system (*The Magstim Company Ltd., Whitland, UK*), který umožňuje na základě strukturálního MRI mozku daného pacienta zaměřit přímo na jeho hlavě bod, kam se promítá cílová, pro účely studie, hledaná kortikální oblast. Tato metoda tzv. „frameless stereotaxy“ nám u všech pacientů umožnila lokalizovat bod na povrchu hlavy, kam se dle individuálního MRI snímku, promítá levá primární sluchová kůra (Brodmannovy oblasti 41, 42), oblast zvýšené metabolické aktivity spojené s tinnitem (Langguth et al., 2006) (Obr. 8.). Tento bod byl na hlavě pacienta označen vodostálým fixem a pacient si toto označení pravidelně obnovoval.



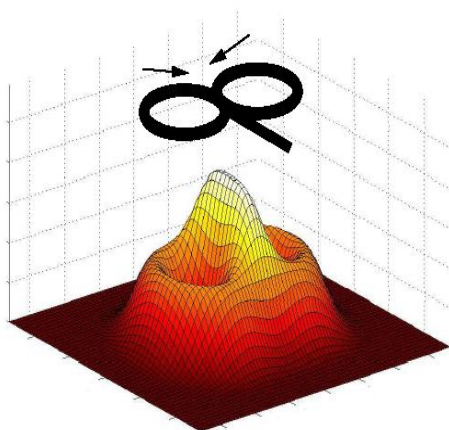
**Obr. 8.** Identifikace PAC na individuálním MRI snímku dle anatomických kritérií, (Langguth et al., Brain Topography, 2006).

## 6.3 Terapie tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS

Samotná rTMS terapie probíhala na Psychiatrické klinice 1. LF UK & VFN. Prvním krokem bylo stanovení individuální hodnoty MP pro bezpečný průběh rTMS, resp. minimalizaci rizika vzniku epileptického paroxysmu. Následně byla provedena randomizace do aktivní či placebo skupiny. rTMS byla prováděna přístrojem Magstim Super Rapid (*The Magstim Company Ltd., Whitland, UK*). Aplikace rTMS probíhala za dodržení stanovených bezpečnostních podmínek. Aktivní i sham forma léčby byla aplikována za použití fokalizační osmičkové cívkou (obr. 9.). Intenzitu indukovaného magnetického pole osmičkovou cívkou schematicky znázorňuje obr. 10.



Obrázek 9. Design a schéma osmičkové cívkou, Anders, 2003.



Obrázek 10. Znázornění intenzity indukovaného magnetického pole osmičkovou cívkou, Anders, 2003.

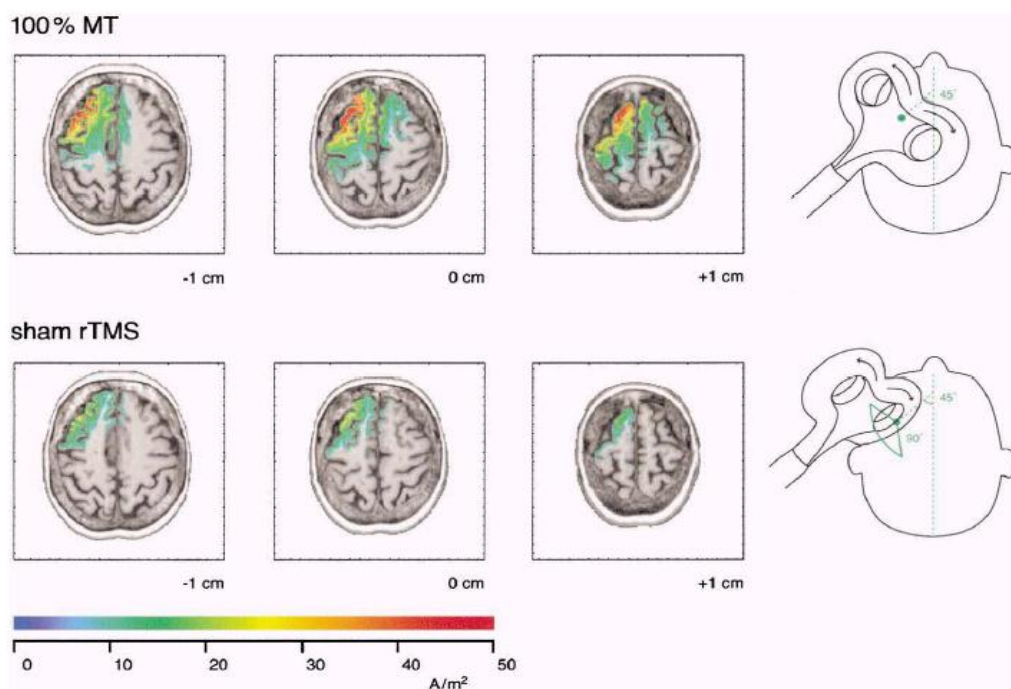
### 6.3.1 Aktivní stimulace

Aktivní stimulace byla aplikována po dobu 10 dnů, resp. v pracovních dnech 2 po sobě následujících týdnů, jednalo se tedy celkem o 10 stimulačních dnů. Pacienti byli zařazováni do

stimulační etapy studie vždy v pondělí, protokol stimulace nebyl přerušen ani v případě státních svátků. Aktivní rTMS byla aplikována s frekvencí 1 Hz, s intenzitou 110% individuálního MP a s celkovým počtem 1500 stimulů během 1 sezení. Cívka byla umístěna nad bod označující místo, které bylo určeno pomocí „frameless stereotaxy“, tedy nad místo, kam se promítá levý primární auditivní kortex pacienta bez ohledu na lateralitu vnímaného tinnitu (Arnold et al., 1996). Fokalizační osmičková cívka se označeného bodu dotýkala v místě nejvyšší intenzity indukovaného pole, tj. v její přední části, v prostoru mezi oběma spojenými kruhy osmičkové cívky. Cívka byla v průběhu stimulace držena v mechanickém držáku a její pozice ve vztahu k označenému bodu byla přítomným lékařem neustále kontrolována.

### 6.3.2 Sham stimulace

Sham stimulace probíhala v identickém prostředí TMS laboratoře též po dobu 10 dnů, doba jednotlivých sezení se shodovala a samotná sham stimulace byla doprovázena totožným typickým zvukem spojeným s aktivní rTMS. Pro sham stimulaci byl použit shodný stimulační protokol (1 Hz, 110% MP, 1500 stimulů/den). Pacienti byli podrobeni zcela identickým vyšetřovacím postupům včetně lokalizace místa stimulace a stanovení MP. Pro sham stimulaci jsme zvolili přístup, při kterém se stimulační cívka dotýká hlavy pacienta pouze jedním svým křídlem, které svírá s povrchem hlavy úhel 90°, k rovině sagitální je pak křídlo přiloženo pod úhlem 45°. Obr. 5. znázorňuje, že tato metoda zajišťuje zcela zanedbatelný vliv indukovaného magnetického pole na mozkový kortex (Obr. 11.).



**Obrázek 11.** Vliv indukovaného magnetického pole na mozkový kortex při aktivní vs sham stimulaci, (Padberg et al., 2002).

## **7. Hodnocení účinku stimulace**

### **7.1 Použité hodnotící instrumenty**

Jako základní hodnotící instrumenty jsme zvolili ve světě nejčastěji užívané sebehodnotící stupnice; Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Questionnaire (TQ) modifikovaný Goebelem & Hillerem a námi vyvinuté vizuální analogové stupnice (VAS1, VAS2) (Příloha 5.). Nyní je třeba zmínit vedlejší výstup naší studie, jež se týká zmíněných autoevaluačních dotazníků TQ a THI. Výsledkem našeho výzkumu je zjištění (Milerová et al., accepted), že výsledná skóre těchto frekventně užívaných autoevaluačních stupnic jsou zčásti ovlivňována odlišnými psychopatologickými faktory a sociodemografickými proměnnými. Ačkoliv oba dotazníky vykazují významnou statistickou korelaci, každý z nich akcentuje a posléze ve svém výsledném skóre zohledňuje odlišné faktory. TQ a THI tedy reflektují psychické obtíže, jež tinnitus přináší, odlišným způsobem.

Tyto subjektivní škály byly probandům administrovány před začátkem stimulační etapy, po skončení stimulační etapy a dále po 2, 3 a 6 měsících od počátku stimulace. Dotazníky byly tedy využity i k hodnocení časové dynamiky účinku rTMS. Žádný z pacientů zařazených do studie neměl na základě vstupních vylučujících kritérií doposud jakoukoliv zkušenost s rTMS terapií, tzn., že neměl povědomí o technických detailech TMS přístroje, průběhu stimulace či možných nežádoucích účincích. Stejně tak i hodnotitelé objektivních stupnic neměli povědomí o typu stimulace, jíž pacient, který dotazník vyplnil, prošel.

### **7.2 Analýza dat**

Data byla ukládána v aplikaci Microsoft Office Excel. K hodnocení dat byl použit software SPSS (Statistical Program for Social Sciences) version 15. Statistická signifikance byla určena pro všechny případy v úrovni 0,05. Soubor dat nesplňoval kritéria pro normální distribuci dat, a proto byly použity techniky nonparametrického testování pro hodnocení statisticky signifikantních rozdílů a porovnání skupin.

Skupiny byly vytvořeny s ohledem na typ stimulace; aktivní stimulace (STIM [V]) a placebo stimulace (SHAM [S]). Čas hodnocení v průběhu 6 měsíců trvání studie byl označen; B- (baseline, před začátkem stimulace) V1- (2 týdny, po ukončení stimulace) V2 - (6 týdnů od začátku stimulace), V3- (14 týdnů od začátku stimulace), V4- (26 týdnů od začátku stimulace).



## **8. Výsledky studie**

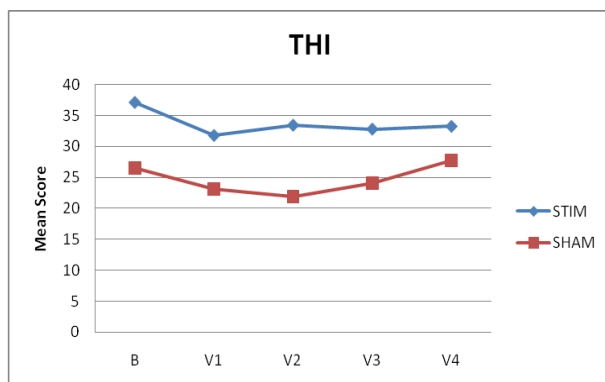
Z celkového počtu 124 potenciálně vhodných pacientů, bylo do naší studie na základě vstupních a vylučujících kritérií zařazeno celkem 52 pacientů (Obr. 7.). Pacienti zařazení do studie byli randomizováni v poměru 1:1 do aktivní a placebo skupiny, do každé skupiny bylo tedy zařazeno 26 pacientů.

Z aktivní skupiny odstoupili v průběhu stimulační etapy studie 4 pacienti; 2 pro subjektivně vnímané zhoršení tinnitu, 1 pro bolest hlavy, 1 pro bolest v místě stimulace a nepříjemné stahy svalů v oblasti krku. Z placebo skupiny odstoupilo v průběhu stimulační etapy studie 6 pacientů; 2 pro bolest hlavy, 3 pro subjektivně vnímaný nedostatečný účinek terapie, 1 pacient se z pro nás neznámých důvodů po 2 sezeních již nedostavil.

Mezi pacienty, kteří podstoupili aktivní stimulaci a studii dokončili, jsme zaznamenali výskyt následujících nežádoucích účinků; přechodné bolesti hlavy, jemné parestázie jazyka, přechodné zhoršení příznaků tinnitu, změnu kvality spánku. Mezi pacienty, kteří podstoupili placebo stimulaci a studii dokončili, jsme zaznamenali opět mírné bolesti hlavy, přechodné zhoršení tinnitu a změny kvality spánku. Z aktivní skupiny dokončilo program studie 22 pacientů, z placebo skupiny dokončilo program studie 20 pacientů, studii tedy dokončilo celkem 42 pacientů. U žádného z pacientů zařazeného do studie nedošlo k indukci epileptického paroxysmu či rozvoji jiného závažného nežádoucího účinku.

V obou skupinách pacientů došlo bezprostředně po ukončení stimulační etapy studie (V1) k významnému zmírnění příznaků tinnitu. Obě skupiny vykazovaly statisticky významnou redukci celkového průměrného skóre dotazníků THI a TQ (Goebel Glob). Skupina pacientů, která podstoupila sham stimulaci dosahovala statisticky signifikantní redukce symptomů tinnitu pouze ve 2. týdnu, tzn. bezprostředně po ukončení stimulace (Graf 1., Tabulka 3., Graf 2., Tabulka 4.)

V 6. týdnu studie (V2) došlo ve skupině aktivně léčených pacientů k mírnému zhoršení výsledků THI stupnice ve srovnání se stavem v týdnu 2. V dalším průběhu studie (V3, V4) však přetrvávala statisticky signifikantní redukce průměrného celkového skóre obou užitých stupnic v aktivně léčené skupině.

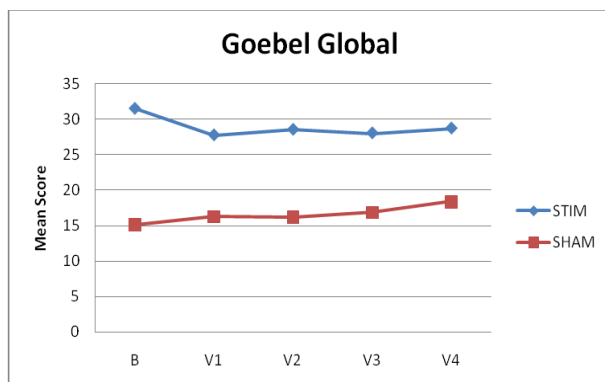


**Graf 1.** Vývoj průměrné hodnoty celkového skóre Tinnitus Handicap Inventory (THI) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

|           | B          | <i>p</i> | V1         | <i>p</i> | V2         | <i>p</i> | V3         | <i>p</i> | V4         |
|-----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
| V         |            |          |            |          |            |          |            |          |            |
| THI Total | 37,09±21,7 | 0,005    | 31,82±22,9 | 0,084    | 33,45±24,5 | 0,033    | 32,82±22,9 | 0,058    | 33,27±21,6 |
| S         |            |          |            |          |            |          |            |          |            |
| THI Total | 26,5±20,4  | 0,049    | 23,1±19,5  | 0,074    | 21,9±19,6  | 0,125    | 24,1±22,3  | 0,293    | 27,7±23,2  |

*Wilcoxon Signed Ranks Test*

**Tabulka 3.** Porovnání hodnot celkového skóre THI (průměr ± směrodatná odchylka): vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

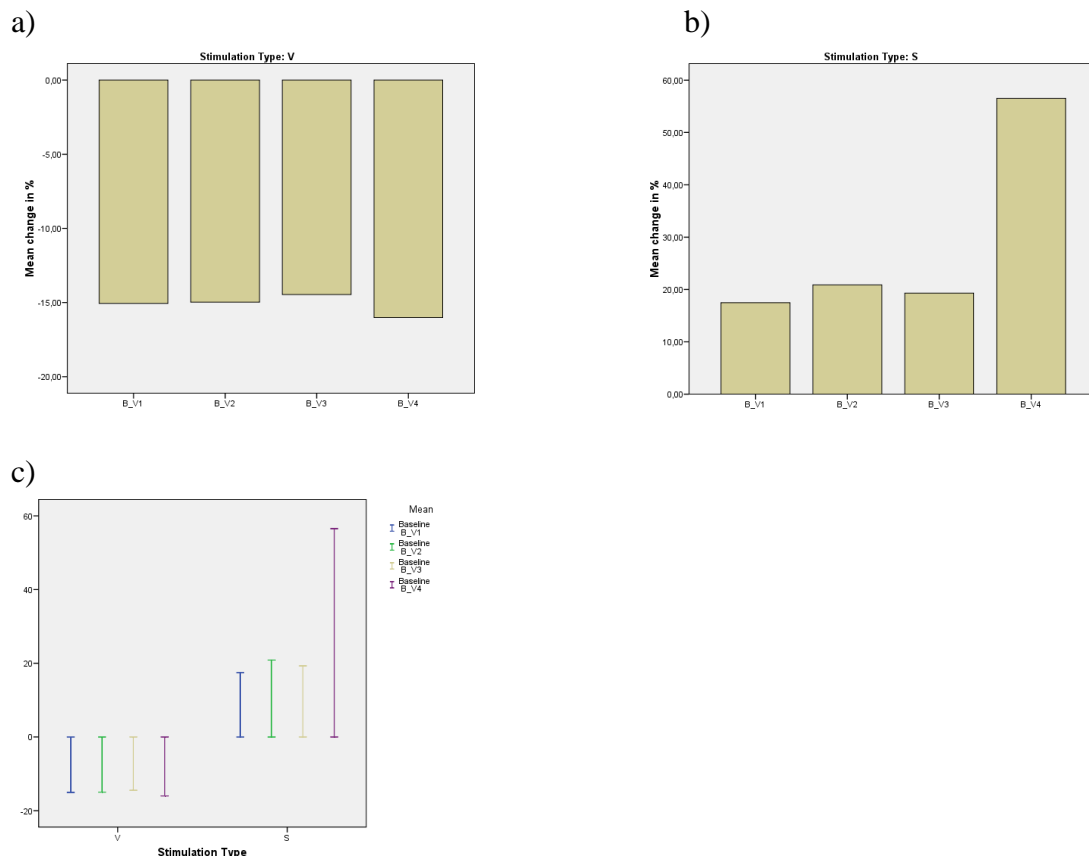


**Graf 2.** Vývoj průměrné hodnoty celkového skóre Tinnitus Questionnaire (Goebel Glob) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

|             | B           | <i>p</i> | V1          | <i>p</i> | V2          | <i>p</i> | V3          | <i>p</i> | V4          |
|-------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| V           |             |          |             |          |             |          |             |          |             |
| Goebel Glob | 31,50±16,28 | 0,003    | 27,77±17,51 | 0,024    | 28,55±18,30 | 0,022    | 28,05±17,94 | 0,096    | 28,73±18,74 |
| S           |             |          |             |          |             |          |             |          |             |
| Goebel Glob | 22,65±15,13 | 0,049    | 20,65±16,28 | 0,084    | 20,9±16,23  | 0,273    | 21,9±16,87  | 0,487    | 23,9±18,41  |

**Tabulka 4.** Porovnání hodnot celkového skóre Tinnitus Questionnaire (Goebel Glob) (průměr ± směrodatná odchylka): vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

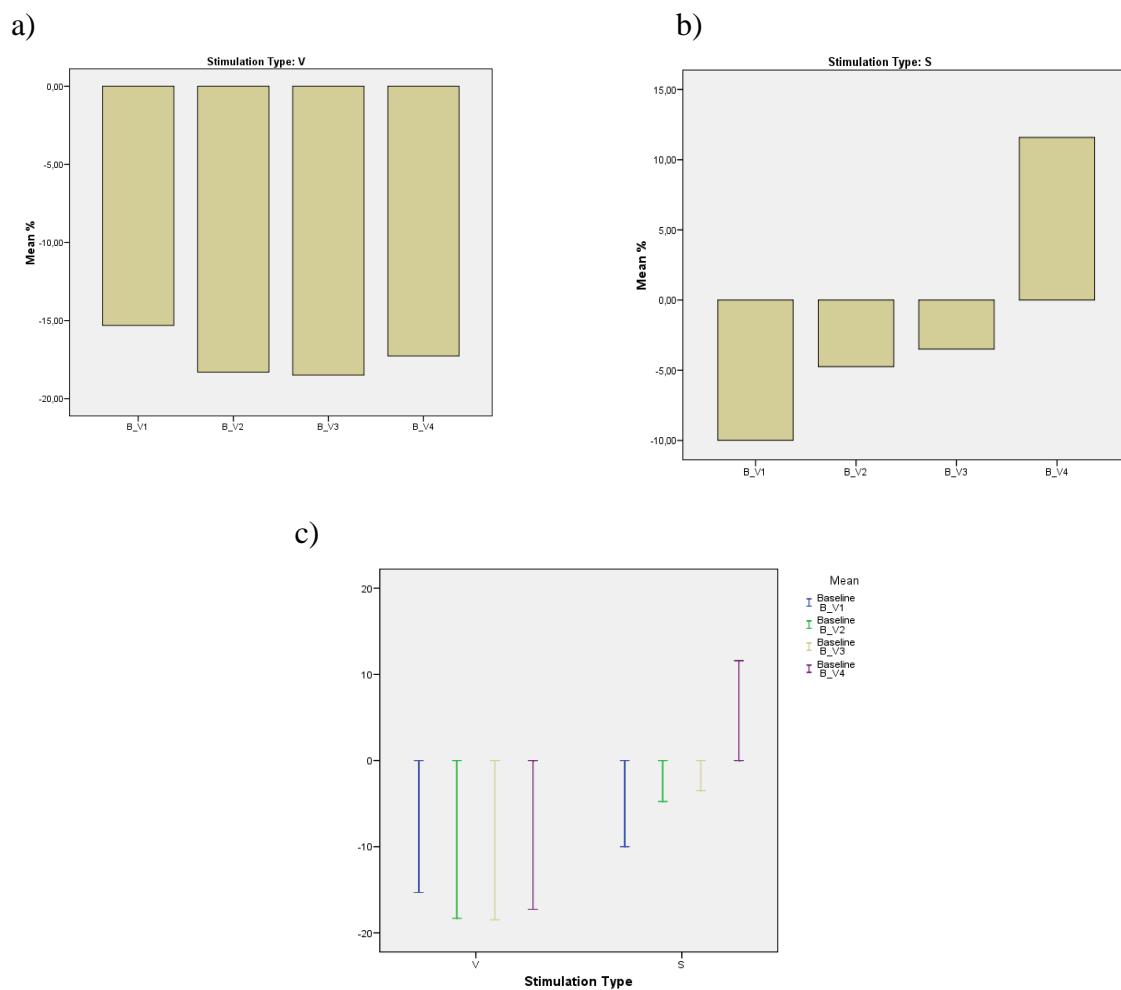
Názorným grafickým zobrazením rozdílu účinku real rTMS a sham rTMS hodnoceného oběma základními stupnicemi je porovnání procentuálně vyjádřeného rozdílu zjištěných hodnot celkového skóre v průběhu následného sledování oproti vstupním parametrům (Graf 3., Tabulka 5., Graf 4., Tabulka 6.).



**Graf 3.** Graf a), b) znázorňuje průměrnou hodnotu procentuální změny celkového skóre THI v porovnání ke stavu při vstupu do studie; c) Graf znázorňuje souhrnně procentuální míru změny průměrného celkového skóre oproti vstupním hodnotám. Hodnota 0% představuje vstupní průměrnou hodnotu a druhá hodnota je zobrazením procentuální míry změny při jednotlivých návštěvách po stimulační etapě studie (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B\_V1-vstupní hodnoty vs týden 2., B\_V2-vstupní hodnoty vs týden 6., B\_V3-vstupní hodnoty vs týden 14., B\_V4-vstupní hodnoty vs týden 26.).

| Stimulation Type |   |                | B_V1     | B_V2     | B_V3     | B_V4     |
|------------------|---|----------------|----------|----------|----------|----------|
| V                | N | Valid          | 21       | 21       | 21       | 21       |
|                  |   | Missing        | 1        | 1        | 1        | 1        |
|                  |   | Mean           | -15,0562 | -14,9760 | -14,4562 | -16,0095 |
|                  |   | Median         | -16,0000 | -18,1818 | -16,6667 | -13,3333 |
|                  |   | Std. Deviation | 39,94150 | 46,10480 | 45,58763 | 43,49573 |
|                  |   | Minimum        | -100,00  | -100,00  | -100,00  | -100,00  |
|                  |   | Maximum        | 100,00   | 88,89    | 109,09   | 66,67    |
|                  |   | Percentiles    |          |          |          |          |
|                  |   | 25             | -43,3155 | -50,0000 | -41,3194 | -27,5253 |
|                  |   | 50             | -16,0000 | -18,1818 | -16,6667 | -13,3333 |
| S                | N | 75             | 2,6316   | 7,8947   | 3,8690   | 6,6667   |
|                  |   | Valid          | 20       | 20       | 20       | 20       |
|                  |   | Missing        | 0        | 0        | 0        | 0        |
|                  |   | Mean           | 17,4802  | 20,8732  | 19,3033  | 56,5151  |
|                  |   | Median         | -13,0208 | -13,9423 | -12,5000 | ,0000    |
|                  |   | Std. Deviation | 89,44428 | 113,6105 | 119,2837 | 191,7765 |
|                  |   | Minimum        | -62,50   | -76,92   | -100,00  | -83,33   |
|                  |   | Maximum        | 300,00   | 300,00   | 400,00   | 766,67   |
|                  |   | Percentiles    |          |          |          |          |
|                  |   | 25             | -41,5179 | -50,0000 | -59,3750 | -41,5598 |
|                  |   | 50             | -13,0208 | -13,9423 | -12,5000 | ,0000    |
|                  |   | 75             | 55,0000  | 6,0811   | 23,7500  | 31,2500  |

**Tabulka 5.** Tabulka dokumentuje hodnoty zobrazené Grafem 3 a, b, c.

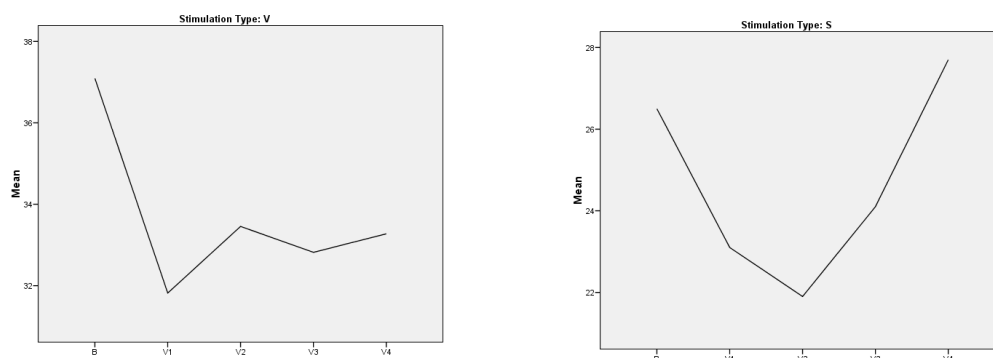


**Graf 4** a) b) Graf znázorňuje průměrnou hodnotu procentuální změny celkového skóre TQ v porovnání ke stavu při vstupu do studie; c) Graf znázorňuje souhrnně procentuální míru změny průměrného celkového skóre oproti vstupním hodnotám. Hodnota 0% představuje vstupní průměrnou hodnotu a druhá hodnota je zobrazením procentuální míry změny při jednotlivých návštěvách po stimulační etapě studie (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B\_V1-vstupní hodnoty vs týden 2., B\_V2-vstupní hodnoty vs týden 6., B\_V3-vstupní hodnoty vs týden 14., B\_V4-vstupní hodnoty vs týden 26.).

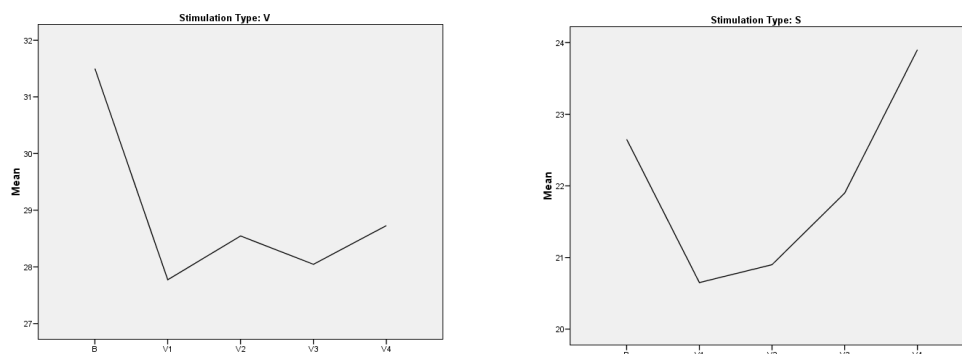
| Stimulation Type |   |                | B_V1     | B_V2     | B_V3     | B_V4     |
|------------------|---|----------------|----------|----------|----------|----------|
| V                | N | Valid          | 22       | 22       | 22       | 22       |
|                  |   | Missing        | 0        | 0        | 0        | 0        |
|                  |   | Mean           | -15,3114 | -18,3068 | -18,4886 | -17,2701 |
|                  |   | Median         | -14,5184 | -21,1538 | -22,4775 | -14,9049 |
|                  |   | Std. Deviation | 19,59322 | 35,09260 | 34,72063 | 39,67662 |
|                  |   | Minimum        | -57,14   | -100,00  | -85,71   | -100,00  |
|                  |   | Maximum        | 16,67    | 47,06    | 58,82    | 52,38    |
|                  |   | Percentiles    |          |          |          |          |
|                  |   | 25             | -32,4405 | -33,9286 | -32,2394 | -42,9126 |
|                  |   | 50             | -14,5184 | -21,1538 | -22,4775 | -14,9049 |
| S                | N | 75             | ,0000    | 3,0788   | 3,7767   | 6,0119   |
|                  |   | Valid          | 20       | 20       | 20       | 20       |
|                  |   | Missing        | 0        | 0        | 0        | 0        |
|                  |   | Mean           | -9,9944  | -4,7441  | -3,4932  | 11,5879  |
|                  |   | Median         | -12,1429 | -14,8352 | -4,5455  | ,0000    |
|                  |   | Std. Deviation | 32,95753 | 60,31142 | 46,01378 | 85,97427 |
|                  |   | Minimum        | -50,00   | -80,00   | -66,67   | -83,33   |
|                  |   | Maximum        | 83,33    | 158,33   | 125,00   | 291,67   |
|                  |   | Percentiles    |          |          |          |          |
|                  |   | 25             | -42,1429 | -44,8052 | -37,5000 | -47,5000 |
|                  |   | 50Graf         | -12,1429 | -14,8352 | -4,5455  | ,0000    |
|                  |   | 75             | 7,7806   | 5,1378   | 15,1316  | 15,7484  |

**Tabulka 6.** Tabulka 6. dokumentuje hodnoty zobrazené v Grafu 4a,b, c.

Grafická analýza charakteru změn průměrných hodnot stupnic v závislosti na typu léčby ukazuje podobné trendy mezi hodnocením redukce celkového skóre Tinnitus Handicap Inventory a Tinnitus Questionnaire (Graf 5., Graf 6.).

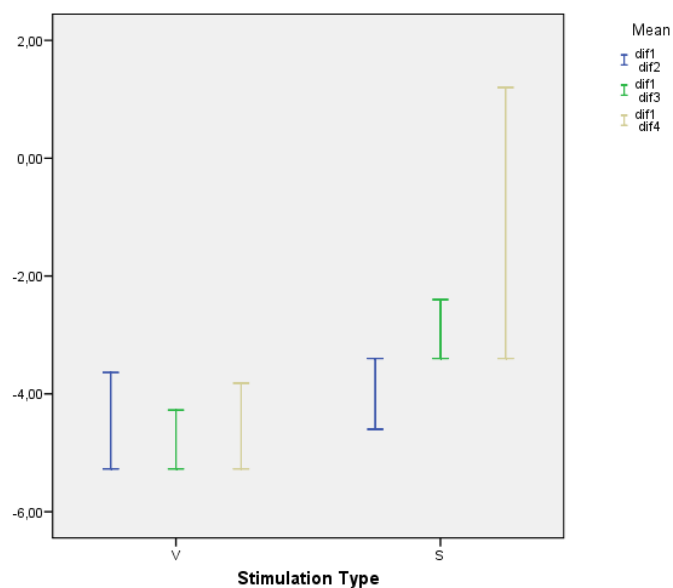


**Graf 5.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot celkového skóre THI tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 2).



**Graf 6.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot celkového skóre Tinnitus Questionnaire tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

Zajímavým a názorným způsobem zobrazení je grafická analýza vytvořených parametrů rozdílu průměrných hodnot celkového skóre THI při jednotlivých návštěvách oproti vstupu do studie ( $dif1=v1-b$ ,  $dif2=v2-b$ ,  $dif3=v3-b$ ,  $dif4=v4-b$ ). Tyto jsou porovnány v závislosti na typu stimulace (V/S) (vyšší hodnota je vždy  $dif1$ , nižší  $dif2-4$ ) (Graf 7., Tabulka 7.).



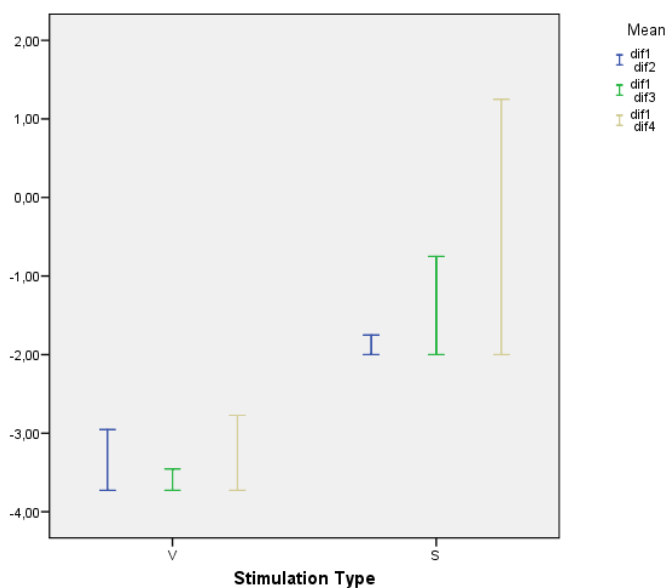
**Graf 7.** Graf ukazuje vytvořené čtyři nové parametry rozdílu průměrných hodnot celkového skóre THI při jednotlivých návštěvách oproti vstupu do studie (dif1=v1-b, dif2=v2-b, dif3=v3-b, dif4=v4-b). Tyto jsou porovnány v závislosti na typu stimulace (V/S) (vyšší hodnota je vždy dif1, nižší dif2-4).

| Stimulation Type |                |         | dif1    | dif2     | dif3     | dif4     |
|------------------|----------------|---------|---------|----------|----------|----------|
| V                | N              | Valid   | 22      | 22       | 22       | 22       |
|                  |                | Missing | 0       | 0        | 0        | 0        |
|                  | Mean           |         | -5,2727 | -3,6364  | -4,2727  | -3,8182  |
|                  | Std. Deviation |         | 9,08259 | 12,10488 | 11,26808 | 11,10828 |
|                  | Minimum        |         | -18,00  | -22,00   | -28,00   | -34,00   |
|                  | Maximum        |         | 16,00   | 18,00    | 24,00    | 20,00    |
| S                | N              | Valid   | 20      | 20       | 20       | 20       |
|                  |                | Missing | 0       | 0        | 0        | 0        |
|                  | Mean           |         | -3,4000 | -4,6000  | -2,4000  | 1,2000   |
|                  | Std. Deviation |         | 8,68392 | 14,14362 | 13,78939 | 16,93828 |
|                  | Minimum        |         | -20,00  | -36,00   | -20,00   | -20,00   |
|                  | Maximum        |         | 12,00   | 28,00    | 40,00    | 46,00    |

**Tabulka 7.** Tabulka dokumentuje hodnoty zobrazené v grafu.

Grafická analýza vytvořených parametrů rozdílu průměrných hodnot celkového skóre TQ při jednotlivých návštěvách oproti vstupu do studie (dif1=v1-b, dif2=v2-b, dif3=v3-b, dif4=v4-b) (Graf 8., Tabulka 8.).





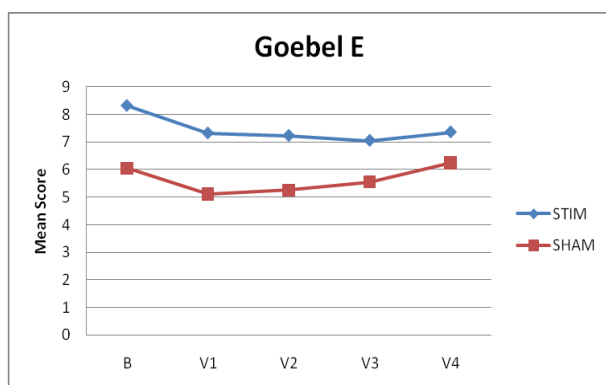
**Graf 8.** Graf ukazuje vytvořené čtyři nové parametry rozdílu průměrných hodnot celkového skóre TQ při jednotlivých návštěvách oproti vstupu do studie (dif1=v1-b, dif2=v2-b, dif3=v3-b, dif4=v4-b). Tyto jsou porovnány v závislosti na typu stimulace (V/S) (vyšší hodnota je vždy dif1, nižší dif2-4).

| Stimulation Type |        |                | B_V1     | B_V2     | B_V3     | B_V4     |
|------------------|--------|----------------|----------|----------|----------|----------|
| V                | N      | Valid          | 22       | 22       | 22       | 22       |
|                  |        | Missing        | 0        | 0        | 0        | 0        |
|                  |        | Mean           | -15,3114 | -18,3068 | -18,4886 | -17,2701 |
|                  |        | Median         | -14,5184 | -21,1538 | -22,4775 | -14,9049 |
|                  |        | Std. Deviation | 19,59322 | 35,09260 | 34,72063 | 39,67662 |
|                  |        | Minimum        | -57,14   | -100,00  | -85,71   | -100,00  |
|                  |        | Maximum        | 16,67    | 47,06    | 58,82    | 52,38    |
|                  |        | Percentiles    |          |          |          |          |
|                  |        | 25             | -32,4405 | -33,9286 | -32,2394 | -42,9126 |
|                  |        | 50             | -14,5184 | -21,1538 | -22,4775 | -14,9049 |
| S                | N      | 75             | ,0000    | 3,0788   | 3,7767   | 6,0119   |
|                  |        | Valid          | 20       | 20       | 20       | 20       |
|                  |        | Missing        | 0        | 0        | 0        | 0        |
|                  |        | Mean           | -9,9944  | -4,7441  | -3,4932  | 11,5879  |
|                  |        | Median         | -12,1429 | -14,8352 | -4,5455  | ,0000    |
|                  |        | Std. Deviation | 32,95753 | 60,31142 | 46,01378 | 85,97427 |
|                  |        | Minimum        | -50,00   | -80,00   | -66,67   | -83,33   |
|                  |        | Maximum        | 83,33    | 158,33   | 125,00   | 291,67   |
|                  |        | Percentiles    |          |          |          |          |
|                  |        | 25             | -42,1429 | -44,8052 | -37,5000 | -47,5000 |
|                  | 50Graf |                | -12,1429 | -14,8352 | -4,5455  | ,0000    |
|                  |        | 75             | 7,7806   | 5,1378   | 15,1316  | 15,7484  |

**Tabulka 8.** Tabulka dokumentuje hodnoty zobrazené v grafu.

Celkové skóre Tinnitus Questionnaire je sumou mnoha různých položek, které nám dovolují analyzovat pomocí subškál i jednotlivé specifické obtíže doprovázející tinnitus. Jednotlivé subškály tohoto dotazníku charakterizují následující položky; „emoční nepohodu“ (emotional distress), obtěžování, „vtíravost potíží“ (intrusiveness) a specifické sluchové potíže (audition).

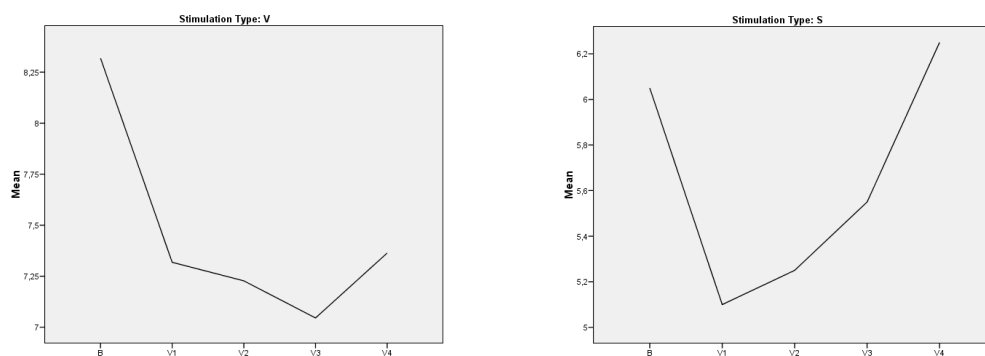
V rámci subškály emoční nepohody jsme našli redukci průměrného celkového skóre ve skupině real rTMS v průběhu celého sledování. Aktivní léčba statisticky signifikantně redukuje vstupní průměrné hodnoty celkového skóre v týdnu 2. ( $p=0,013$ ), týdnu 6. ( $p=0,041$ ) a týdnu 14. ( $p=0,036$ ). Sham rTMS prokázala tuto schopnost pouze v týdnu 2. ( $p=0,015$ ) (Graf 9., Tabulka 8.). Tomuto zjištění odpovídá i grafická analýza charakteru změn průměrných hodnot v závislosti na typu léčby (Graf 9., Graf 10).



**Graf 9.** Vývoj průměrné hodnoty subskóre Tinnitus Questionnaire (Goebel E) dimenze emoční nepohody (maximum 24 bodů) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

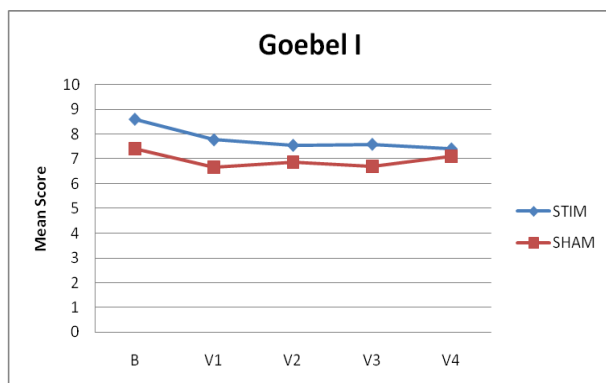
|          | B         | <i>p</i> | V1        | <i>p</i> | V2         | <i>p</i> | V3        | <i>p</i> | V4        |
|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|-----------|----------|-----------|
| V        |           |          |           |          |            |          |           |          |           |
| Goebel E | 8,32±4,92 | 0,013    | 7,32±5,0  | 0,041    | 7,235±5,12 | 0,036    | 7,05±5,21 | 0,092    | 7,36±5,70 |
| S        |           |          |           |          |            |          |           |          |           |
| Goebel E | 6,05±4,39 | 0,015    | 5,10±4,64 | 0,128    | 5,25±4,59  | 0,168    | 5,55±4,97 | 0,45     | 6,25±5,81 |

**Tabulka 9.** Porovnání hodnot subskóre Tinnitus Questionnaire (Goebel E) (průměr±směrodatná odchylka) dimenze emoční nepohody: vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).



**Graf 10.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot subskóre Tinnitus Questionnaire dimenze emoční nepohody tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

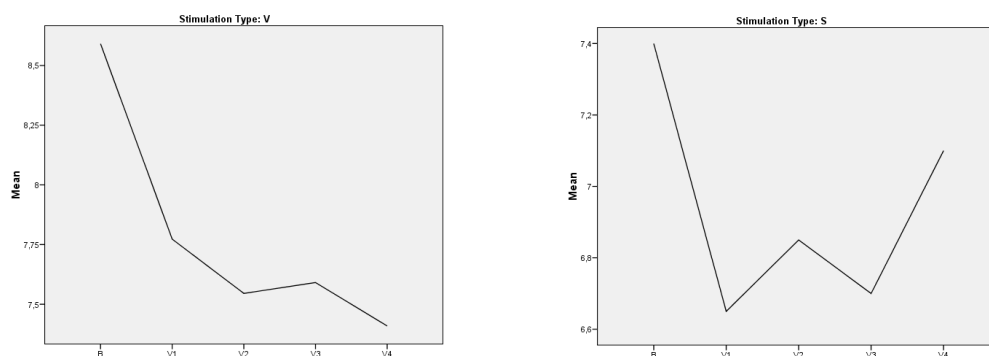
V rámci subškály „vtíravost potíží“ jsme zaznamenali mírnou redukci subskóre ve skupině real rTMS během sledovaných 26 týdnů. Statisticky významná redukce průměrného skóre byla zaznamenána ve skupině real rTMS v týdnu 6. ( $p=0,021$ ), týdnu 14. ( $p=0,032$ ) a týdnu 26. ( $p=0,045$ ). Sham rTMS vedla k signifikantní redukci průměrného skóre této subškály pouze v týdnu 2. ( $p=0,043$ ), v dalších týdnech nebyla statisticky významná redukce zjištěna (Graf 11., Tabulka 10., Graf 12.).



**Graf 11.** Vývoj průměrné hodnoty subskóre Tinnitus Questionnaire (Goebel I) dimenze vtíravost potíží (maximum 16 bodů) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

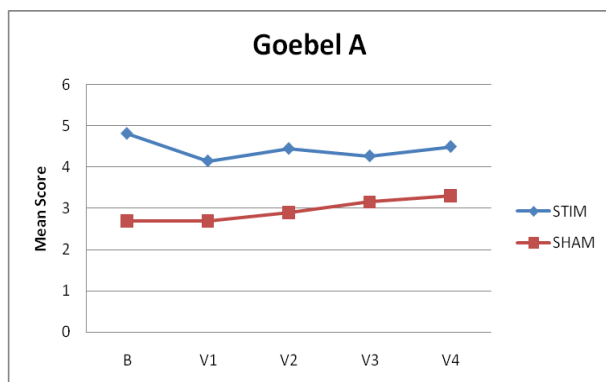
|          | B         | <i>p</i> | V1        | <i>p</i> | V2        | <i>p</i> | V3        | <i>p</i> | V4        |
|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| V        |           |          |           |          |           |          |           |          |           |
| Goebel I | 8,59±4,63 | 0,084    | 7,77±4,89 | 0,021    | 7,55±5,04 | 0,032    | 7,59±4,88 | 0,045    | 7,41±4,88 |
| S        |           |          |           |          |           |          |           |          |           |
| Goebel I | 7,40±3,66 | 0,043    | 6,65±3,71 | 0,147    | 6,85±3,81 | 0,084    | 6,70±3,82 | 0,205    | 7,10±3,87 |

**Tabulka 10.** Porovnání hodnot subskóre Tinnitus Questionnaire (Goebel I) (průměr±směrodatná odchylka) dimenze vtíravost potíží: vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).



**Graf 12.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot subskóre Tinnitus Questionnaire dimenze vtíravost potíží tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

Pro subškálu sluchové potíže nebyla zjištěna signifikantní redukce průměrného skóre ani u jedné ze skupin pacientů (Graf 13., Tabulka 11.).

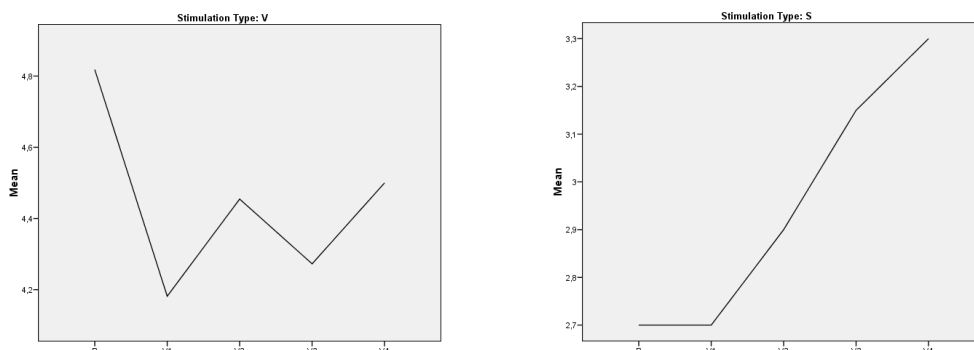


**Graf 13.** Vývoj průměrné hodnoty subskóre Tinnitus Questionnaire (Goebel A) dimenze sluchové potíže (maximum 14 bodů) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

|          | B         | <i>p</i> | V1        | <i>p</i> | V2        | <i>p</i> | V3        | <i>p</i> | V4        |
|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| V        |           |          |           |          |           |          |           |          |           |
| Goebel A | 4,82±3,77 | 0,067    | 4,18±3,23 | 0,129    | 4,45±3,63 | 0,105    | 4,27±3,12 | 0,325    | 4,50±3,46 |
| S        |           |          |           |          |           |          |           |          |           |
| Goebel A | 2,70±3,13 | 0,471    | 2,70±3,70 | 0,261    | 2,90±3,41 | 0,154    | 3,15±3,26 | 0,167    | 3,30±3,51 |

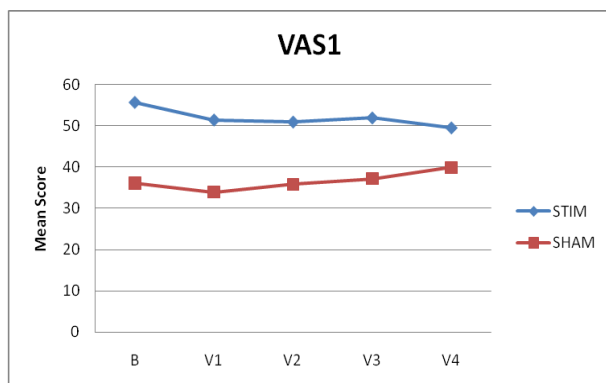
**Tabulka 11.** Porovnání hodnot subskóre Tinnitus Questionnaire (Goebel A) (průměr±směrodatná odchylka) dimenze sluchové potíže: vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

Grafická analýza charakteru změn průměrných hodnot stupnic v závislosti na typu léčby vykazuje v tomto případě trend progresivního zhoršování potíží ve skupině léčené sham rTMS (Graf 14.).



**Graf 14.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot subskóre Tinnitus Questionnaire dimenze sluchové potíže tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

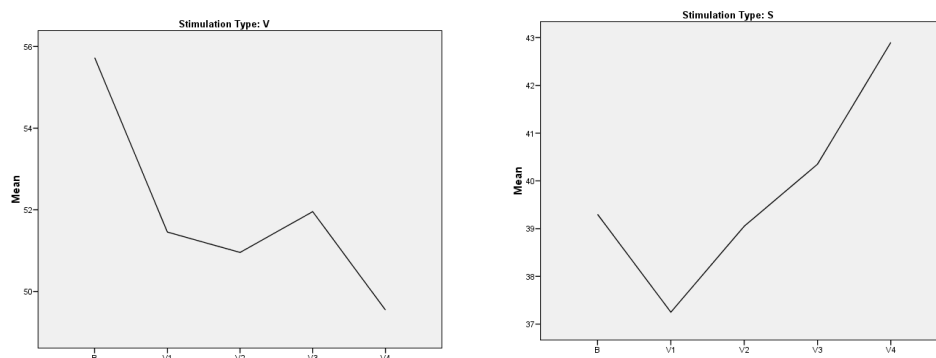
V průběhu studie jsme nezachytili statisticky významné změny výsledků vycházejících z hodnocení námi vytvořené vizuální analogové škály VAS1, která zjišťovala subjektivně vnímanou závažnost tinnitu (Graf 15., Tabulka 12., Graf 16.). Ve skupině aktivně léčených došlo pouze k mírnému snížení průměrného skóre VAS1, které přetrvávalo až do 26. týdne, v sham skupině naopak v průběhu sledování narůstala subjektivně pociťovaná závažnost tinnitu.



**Graf 15.** Vývoj průměrné hodnoty celkového skóre vizuální analogové škály (VAS1) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

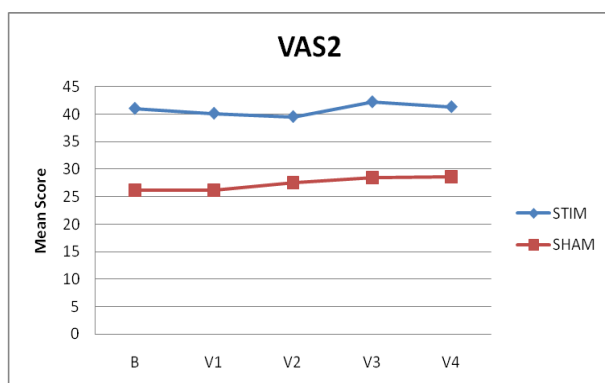
|      | B           | p     | V1          | p     | V2          | p     | V3          | p     | V4          |
|------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| V    |             |       |             |       |             |       |             |       |             |
| VAS1 | 55,73±26,72 | 0,068 | 51,45±27,78 | 0,07  | 50,95±27,48 | 0,315 | 51,95±29,13 | 0,127 | 49,55±29,24 |
| S    |             |       |             |       |             |       |             |       |             |
| VAS1 | 36,11±23,54 | 0,237 | 33,95±21,82 | 0,504 | 35,84±17,85 | 0,422 | 37,21±19,45 | 0,255 | 39,89±20,22 |

**Tabulka 12.** Porovnání hodnot vizuální analogové škály VAS1 (0-100 bodů) (průměr±směrodatná odchylka): vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).



**Graf 16.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot vizuální analogové škály VAS1 tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

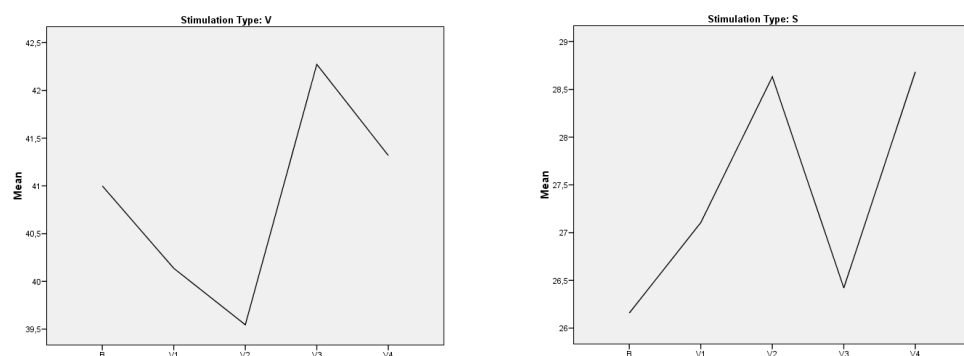
Stejně tak ani v hodnocení VAS2 zkoumající míru narušení běžných denních aktivit nebyly zjištěny statisticky signifikantní změny oproti vstupním hodnotám (Graf 17., Tabulka 13., Graf 18.).



**Graf 17.** Vývoj průměrné hodnoty celkového skóre vizuální analogové škály (VAS2) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny sham rTMS (SHAM), kteří dokončili studii (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

|      | B           | p     | V1          | p     | V2          | p     | V3          | p     | V4          |
|------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| V    |             |       |             |       |             |       |             |       |             |
| VAS2 | 41,00±25,91 | 0,28  | 40,14±25,28 | 0,195 | 39,55±27,09 | 0,347 | 42,27±29,85 | 0,382 | 41,32±31,10 |
| S    |             |       |             |       |             |       |             |       |             |
| VAS2 | 26,16±23,06 | 0,214 | 26,15±25,02 | 0,193 | 27,55±19,48 | 0,397 | 28,40±21,40 | 0,331 | 28,60±23,45 |

**Tabulka 13.** Porovnání hodnot vizuální analogové škály VAS2 (0-100 bodů) (průměr±směrodatná odchylka): vstupní hodnoty vs týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).



**Graf 18.** Grafická analýza charakteru vývoje („patterns“) průměrných hodnot vizuální analogové škály VAS2 tj. odpovědi na léčbu dle typu stimulační techniky (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS; B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26.).

Grafická analýza charakteru změn průměrných hodnot stupnic v závislosti na typu léčby ukazuje na kongruentní průběh u obou hodnocených vizuálně analogových škál ve skupině real rTMS, ale na inkongruenci ve skupině sham rTMS (Graf 16., Graf 18.).

## 9. Hlavní a nové výstupy studie, diskuse

- Hlavním nálezem námi provedené placebem kontrolované studie je zjištění, že 1 Hz rTMS vede ke statisticky významné redukci průměrných hodnot celkového skóre základních stupnic určených pro hodnocení závažnosti tinnitu u aktivně léčené skupiny oproti placebo skupině. Výsledky vychází z relativně homogenního souboru pacientů vybraného na základě podrobných vylučovacích kritérií.
- Dalším výstupem studie je skutečnost, že 1 Hz rTMS vede i ke statisticky signifikantní redukci průměrných hodnot některých subškál dotazníku Tinnitus Questionnaire, které zachycují specifické oblasti potíží doprovázejících tinnitus.
- Důležitým zjištěním studie je skutečnost, že i skupina dlouhodobě nemocných pacientů rezistentních k doposud aplikované terapii, je schopna dosáhnout časově limitovaného, avšak signifikantního ústupu potíží.
- Přetrvávání pozitivního účinku aktivní stimulace měřením redukce průměrného skóre použitých autoevaluačních stupnic je časově omezené. V námi provedené studii je přetrvávání statisticky významné redukce sledovaných parametrů omezeno na 14 týdnů. Mezi těmito parametry je zahrnuta i dimenze emoční nepohody; tj. depresivní symptomy, zlost, iritabilita a úzkost. Výjimkou je až do 26. týdne přetrvávající statisticky významná redukce příznaků zahrnutých pod pojmem vtíravost; tj. trvalé zaměření na problém tinnitu a problémy se soustředěním. Statisticky významná redukce příznaků, které zahrnuje pojem sluchové obtíže, naopak nebyla zjištěna.
- Výsledkem sham rTMS byla signifikantní redukce průměrného celkového skóre THI, TQ a TQ subškály „vtíravost potíží“ a emoční nepohoda pouze bezprostředně po ukončení stimulace v týdnu 2., poté již signifikantní redukce nebyla zaznamenána. V závěru studie se dokonce pacienti ze skupiny sham hodnotili hůře v subškále emoční nepohoda, než při vstupu do studie. V této souvislosti je nutné zmínit význam placebo reakce u pacientů trpících chronickým tinnitem a pravděpodobné faktory, které k této reakci vedou. Pacienti trpící chronickým tinnitem jsou velmi často dlouhodobě neúspěšně léčeni, jak farmakoterapeuticky, tak např. psychoterapeutickými či auditivními stimulačními metodami, které vesměs nevedou k úspěchu, ale spíše ke zklamání. Potíže po prodělané terapii nadále přetrvávají, popř. se s časem i zhoršují. Do rTMS terapie tito pacienti často přicházejí s nepřiměřenými očekáváními, velkou motivací a do nového léčebného přístupu vkládají nepřiměřená očekávání. Nabídka nové, dosud nevyzkoušené techniky může tedy hrát zásadní roli v námi zjištěné placebo reakci. Stimulační etapa, která zahrnovala každodenní docházku na odborné pracoviště, intenzivní



kontakt s lékařem, s nímž bylo možné probírat osobní s tinnitem spojené problémy (psychoterapie), přinesla pacientům zvýšený pocit subjektivní kontroly nad onemocněním. Pacienti v této době referovali o úlevě a radosti z probíhající terapie: „něco dělají a bojují“. Pacientům byla tedy v rámci naší studie věnována vyšší míra pozornosti oproti pozornosti, kterou je možné těmto pacientům věnovat v rámci běžného ambulantního provozu. I toto je další z možných aspektů vedoucí k placebo reakci našich pacientů. Zde také nacházíme odpověď pro vysvětlení statisticky významné redukce zjišťovaných hodnot u sham skupiny ve 2. týdnu, tedy po skončení stimulační etapy. Podporou pro tento předpoklad je skutečnost, že statisticky významná redukce hodnot u sham skupiny byla zjištěna pouze bezprostředně po stimulaci a v následujících týdnech již nebyla zaznamenána.

- Použitím vizuálních analogových stupnic VAS1 a VAS2 k posouzení míry subjektivního vnímání tinnitu a jeho vlivu na běžné denní aktivity, jsme nezjistili v celém průběhu sledování statisticky významnou změnu. Tento nálezný ovšem nekoreluje s výsledky dalších použitých subjektivních škál. Domníváme se, že důvodem této diskrepance je skutečnost, že námi formulované otázky byly příliš nespecifické a široké.
- Výsledky naší studie potvrzují nálezy předchozích studií, tedy skutečnost, že nízkofrekvenční rTMS primárního auditivního kortexu má schopnost vést k dočasné redukci vnímaného tinnitu. Doba trvání pozitivního účinku nízkofrekvenční rTMS se napříč studiemi liší. S ohledem na odlišný design publikovaných prací, lze nalézt rozpětí trvání pozitivního účinku nízkofrekvenční rTMS od minut po měsíce. Výsledky naší studie odpovídají již publikovaným nálezům; u většiny aktivně léčených pacientů došlo k pozitivní odpovědi na stimulační terapii, ale posléze došlo u většiny pacientů ve 4. týdnu od ukončení stimulační etapy studie ke znovuobjevení tinnitu a to v tíži odpovídající té počáteční. Výsledky tedy potvrzují, že přetrvávání pozitivního účinku nízkofrekvenční rTMS na symptomy chronického tinnitu je časově omezeno a dosažený pozitivní efekt klesá s časem.
- V naší studii jsme z finančních a kapacitních důvodů nebyli schopni zajistit vyšetření PET za účelem individuálního zobrazení oblasti zvýšené metabolické aktivity u jednotlivých pacientů zařazených do studie. Místo stimulace, levostranné Brodmannovy oblasti 41 a 42, jsme lokalizovali dle anatomických poměrů, na základě strukturální MRI a stereotaktické neuronavigace. Levostranná lokalizace vycházela z poznatků, že metabolická aktivita se nezávisle na lateralitě vnímaného tinnitu nachází nejčastěji levostranně. Využití PET by bylo pro naši studii velkým přínosem vzhledem ke skutečnosti, že soubor našich pacientů obsahoval nemocné vnímající svůj tinnitus levostranně, pravostranně i oboustranně. Ovšem i přes nedostupnost PET, naše výsledky potvrdily, že pozitivního účinku stimulace lze dosáhnout i bez přesné lokalizace kortikální metabolické hyperaktivity. Na druhé straně, má-li být v

budoucnosti tato forma terapie běžně dostupná, vyšetření PET by jistě nezahrnovala.

- Ve studii jsme použili nejčastěji užívaný a v době začátku naší studie nejslibnější rTMS protokol v léčbě tinnitu. Jednalo se o nízkofrekvenční, 1 Hz, stimulaci s intenzitou 110% MP s cívkou lokalizovanou nad oblastmi BA 41 a 42. Dnes jsou nám již z literatury známy další odlišné a velmi slibné, především kombinované rTMS protokoly pro terapii tinnitu. V teoretické části byly zmíněny protokoly kombinující např. 1 Hz stimulaci sluchové kůry s 20 Hz stimulací DLPFC, které zohledňují zapojení i dalších non-auditivních oblastí mozku do percepce tinnitu. Některé recentní studie referují i o pozitivních účincích stimulace, které přetrvávají až 1 rok.
- Získané výsledky byly analyzovány pro obě stimulované skupiny s ohledem na námi zvolená vstupní a vylučující kritéria. Jsme si ale vědomi skutečnosti, že lze v souboru pacientů trpících tinnitem nalézt i další specifické rozdíly, které jsme v naší studii nezohlednili. Zohlednění těchto specifických faktorů je důležité pro další výzkum této formy terapie a optimalizaci stimulačních parametrů pro jednotlivé skupiny pacientů. Těmito faktory jsou např. věk, tíže tinnitu či délka trvání tinnitu. S ohledem na tyto proměnné bychom soubor mohli dále rozdělit do skupin dle věku, tíže tinnitu a délky onemocnění. Nepřítomnost tohoto specifitějšího dělení v naší studii, resp. směšování výsledků pacientů rozdílného věku, rozdílné tíže tinnitu či rozdílných etiologických faktorů, v jisté míře naše výsledky relativizuje. Pro specifitější dělení pacientů bychom ovšem museli mít k dispozici nepoměrně větší vzorek probandů, než jsme byli schopni zajistit. Specifické údaje o míře responze ve zmíněných podskupinách jsou ale i v dostupných publikovaných výzkumech velmi chudé a většinou chybí zcela.
- Obecným limitujícím faktorem rTMS studií je obtížné zajištění kontrolních podmínek. Sham stimulace probíhá za stejných laboratorních podmínek, je doprovázena stejným typickým zvukem, který doprovází i stimulaci aktivní. Existují ovšem i specifické účinky aktivní stimulace, které sham stimulace postrádá. Jedná se především o somatosenzorické senzace, které se někteří autoři snaží během sham stimulace vyvolávat jinou metodou, jak bylo zmíněno v teoretické části práce. Domníváme se i přesto, že stimulovaní pacienti dokáží lehce rozlišit oba typy stimulace. V případě naší studie, kdy byly stimulovány temporální oblasti, jejichž stimulace je spojena se somatosenzorickými senzacemi, které jsou pacienty vnímány jako velmi nepříjemné, je toto velmi pravděpodobné. V tomto směru je dalším významným faktorem i procedura stanovení MP, která v naší studii probíhala jak u pacientů aktivní skupiny, tak u pacientů placebo skupiny, kdy dochází k indukci somatosenzorických vjemů, které pacient může očekávat i v dalším průběhu léčby. Lze tedy předpokládat, že výše zmíněné faktory mohly v jisté míře ovlivnit pacientovo vnímání potencionálního klinického prospěchu

celé procedury. Ve studii jsme nezkoumali, zda naši pacienti, kteří se dosud s rTMS terapií nesečkali, byli schopni identifikovat jednotlivé modalitý rTMS.

- Naše studie potvrdila nálezy předchozích publikovaných výzkumů, tedy skutečnost, že nízkofrekvenční rTMS je schopna redukovat symptomy chronického farmakorezistentního tinnitu. Zaznamenali jsme statisticky významnou redukci symptomů tinnitu ve skupině léčené aktivní rTMS oproti skupině léčené placebem, sham rTMS, kde k redukci příznaků tinnitu nedošlo. Pro klinickou praxi je důležitým výstupem naší studie poznatek, že účinek aktivní rTMS při daném designu studie, přetrvává po dobu 3 měsíců. Výsledky naší studie přispívají k dalšímu výzkumu optimálního časového rozvržení stimulačního protokolu a k nastavení optimálních parametrů rTMS především pro skupinu nemocných s obdobnými klinickými charakteristikami, jaké měli naši pacienti.
- Vedlejším výsledkem našeho výzkumu je zjištění, že výsledná skóre ve světě nejčastěji užívaných subjektivních dotazníků tinnitu TQ a THI jsou zčásti ovlivňována odlišnými psychopatologické faktory a sociodemografickými proměnnými. Ačkoliv oba dotazníky vykazují významnou statistickou korelaci, každý z nich akcentuje a posléze ve svém výsledném skóre zohledňuje odlišné faktory. TQ a THI tedy reflektují psychické obtíže, jež tinnitus přináší, odlišným způsobem.

## 10. Závěr

Náš výzkum jsme koncipovali jako prospektivní, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii, ve které jsme zjišťovali rozdíl v účinku aktivní 1 Hz rTMS a účinku placebo rTMS na vnímání symptomů chronického farmakorezistentního tinnitu. Do studie byli zařazeni ambulantní pacienti kliniky otorhinolaryngologie s diagnózou tinnitu, H 93.1 dle MKN-10, kteří byli pro toto onemocnění sledováni specialisty z oboru.

Na počátku bylo do studie zařazeno celkem 124 potencionálně vhodných pacientů. Vzhledem k přísným vstupním a vylučujícím kritériím bylo do vlastní studie vybráno 52 pacientů, kteří byli randomizováni do 2 skupin po 26 probandech. Studii dokončilo pro subjektivně vnímané nežádoucí účinky pouze 44 pacientů; 22 z aktivní skupiny a 20 z placebo skupiny. V průběhu studie docházeli pacienti na kontrolní pohovory, při nichž byli vyšetřeni sérií autoevaluačních dotazníků. Kontrolní pohovory se konaly před stimulační etapou, bezprostředně po jejím ukončení a dále s odstupem 1, 3 a 6 měsíců.

K hodnocení závažnosti tinnitu byly zvoleny dva standardně užívané dotazníky; Tinnitus Handicap Inventory (THI) a Tinnitus Questionnaire (TQ) modified by Goebel & Hiller, jejichž průměrné hodnoty celkových skóre tvoří základní výstupní parametry shodně zaměřených studií. K hodnocení byly využity i autoevaluační vizuální analogové škály (VAS1 a VAS2) zjišťující subjektivně vnímanou vážnost tinnitu a míru s jakou tinnitus narušuje běžné denní a volnočasové aktivity. Kromě výše uvedených vyšetření, byli pacienti ve stejných časových intervalech vyšetřováni i dotazníky zaměřenými na případnou psychiatrickou komorbiditu. Jednalo se o dotazník BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) k vyhodnocení ev. psychotické symptomatiky, autoevaluační Beckovou stupnicí pro hodnocení deprese, objektivní Hamiltonovou stupnicí pro posuzování deprese a Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) pro posouzení ev. psychopatologie doprovázející postižení chronickým tinnitem. U žádného ze zařazených pacientů nebyla při vstupu do studie ani při jejím ukončení zjištěna psychotická symptomatika ani přítomnost klinicky významné depresivní poruchy.

Výsledky statistické analýzy ukázaly, že bezprostředně po ukončení stimulace došlo k redukci příznaků tinnitu u obou stimulovaných skupin. V dalším průběhu již z léčby profitovali pouze pacienti léčení aktivní rTMS. Při sham rTMS se projevil výrazný placebo efekt, který s časem odezníval. Studie potvrdila výsledky zahraničních výzkumů, tedy skutečnost, že 1 Hz rTMS má schopnost zmírnit symptomy chronického tinnitu. Výsledky dále potvrzují, že nízkofrekvenční rTMS je schopna zmírnit příznaky chronického tinnitu i v populaci pacientů, kteří trpí dlouhodobou farmakorezistentní formou tinnitu. Studie přináší i profil časové dynamiky změn ve vnímání tinnitu během 6 měsíců, které následovaly po stimulační etapě.

**C.**  
**Použitá literatura**

1. Anders M, Dvořáková J, Rathová L, Havráňková P, Pelcová P, Vaněčková M, Jech R, Holcát M, Seidl Z & Raboch J, 2010, "Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: A randomized, placebo controlled study", *Neuro.Endocrinol.Lett.*, vol. 31, no. 2, 238-249.
2. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M, 1990, „A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex“, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 77(5):390-401.
3. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W & Schwaiger M, 1996, "Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose", *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec.*, vol. 58,195-199.
4. Attias J, Urbach D, Gold S & Shemesh Z, 1993, "Auditory event related potentials in chronic tinnitus patients with noise induced hearing loss", *Hear Res.*, vol. 71, no. 1-2, 106-113.
5. Attias J, Furman V, Shemesh Z & Bresloff I, 1996, "Impaired brain processing in noise-induced tinnitus patients as measured by auditory and visual event-related potentials", *Ear Hear*, vol. 17, no. 4, 327-333.
6. Axelsson A & Ringdahl A, 1989, "Tinnitus-a study of its prevalence and characteristics", *Br.J.Audiol.* vol. 23, no. 1, 53-62.
7. Azevedo AA & Figueiredo RR, 2007, "Treatment of tinnitus with acamprosate", *Prog.Brain Res.*, vol. 166, 273-277.
8. Bao S, Chan VT & Merzenich MM, 2001, "Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons", *Nature*, vol. 412, no. 6842, pp. 79-83.
9. Bareš M, 2008, "Nové trendy v transkraniální magnetické stimulaci", *Neurol. Prax*, 2: 84-87
10. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL, 1985, "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex", *Lancet*, 1: 1106-1107.
11. Barker AT, 1999, „The history and basic principles of magnetic nerve stimulation“, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, supp.* 51: 3-21
12. Barnea G, Attias J, Gold S & Shahar A,1990, "Tinnitus with normal hearing sensitivity: extended high-frequency audiometry and auditory-nerve brain-stem-evoked responses", *Audiology*, vol. 29, no. 1, 36-45.
13. Bauer CA, Brozoski TJ, Holder TM & Caspary DM, 2000, "Effects of chronic salicylate on GABAergic activity in rat inferior colliculus", *Hear.Res.*, vol. 147, 175-182.
14. Bauer CA, 2004 „Mechanisms of tinnitus generation“, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 12:413-417
15. Bauer CA, Turner JG, Caspary DM, Myers KS & Brozoski TJ, 2008, "Tinnitus and inferior colliculus activity in chinchillas related to three distinct patterns of cochlear trauma", *J.Neurosci.Res.*, vol. 86, no. 11, 2564-2578.

16. Bauer CA & Brozoski TJ, 2011, "Effect of tinnitus retraining therapy on the loudness and annoyance of tinnitus: a controlled trial", *Ear Hear*, vol. 32, no. 2, 145-155.
17. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M, 1998, "Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man", *Exp Brain Res*, 122(1):79-84.
18. Bodner M, Kroger J & Fuster JM, 1996, "Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex", *Neuroreport*, vol. 7, no. 12, 1905-1908.
19. Brozoski TJ, Caspary DM, Bauer CA & Richardson BD 2010, "The effect of supplemental dietary taurine on tinnitus and auditory discrimination in an animal model", *Hear Res.*, vol. 270, no. 1-2, 71-80.
20. Brozoski TJ, Spires TJ & Bauer C A 2007, "Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model", *J.Assoc.Res.Otolaryngol*, vol. 8, no. 1, 105-118.
21. Budd RJ & Pugh R, 1996, „Tinnitus coping style and its relationship to tinnitus severity and emotional distress“, *J Psychosom Res*, Vol 41, No 4, 327-335.
22. Burger J, Frank E, Kreuzer P, Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B, 2011, Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Tinnitus: Four-year Follow-up in Treatment, *BrainStimul.* Oct;4(4):222-7
23. Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG, 2000, „Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex“, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(7):3661-5
24. Chen R, Wassermann EM, Caños M, Hallett M, 1997, „Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation“, *Neurology*. 49(4):1054-9
25. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M & Cohen LG, 1997a, "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation", *Neurology*, vol. 48, 1398-1403.
26. Cheung SW & Larson PS, 2010, "Tinnitus modulation by deep brain stimulation in locus of caudate neurons (area LC)", *Neuroscience*, vol. 169, no. 4, pp. 1768-1778.
27. Chung DY, Gannon RP, Mason K, 1984, „Factors affecting the prevalence of tinnitus“, *Audiology*, 23:441-52.
28. Chung HK, Tsai C H, Lin YC, Chen JM, Tsou YA, Wang CY, Lin CD, Jeng FC, Chung JG & Tsai MH, 2011, "Effectiveness of Theta-Burst Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Chronic Tinnitus", *Audiol.Neurotol.*, vol. 17, no. 2, 112-120.
29. Crick F & Koch C, 2003, "A framework for consciousness", *Nat.Neurosci.*, vol. 6, no. 2, 119-126.
30. Crocetti A, Forti S & Del BL, 2011, "Neurofeedback for subjective tinnitus patients", *Auris Nasus Larynx*, vol. 38, no. 6, 735-738.
31. Crone NE, Boatman D, Gordon B & Hao L, 2001, "Induced electrocorticographic

- gamma activity during auditory perception. Brazier Award-winning article, 2001", *Clin.Neurophysiol.*, vol. 112, no. 4, 565-582.
32. Davies E, Knox E & Donaldson I, 1994, "The usefulness of nimodipine, an L-calcium channel antagonist, in the treatment of tinnitus", *Br.J.Audiol.*, vol. 28, no. 3, 125-129.
  33. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Maertens de Noordhout A, Nakashima K, Shannon K, Marsden CD, 1989, "Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. Evidence for the storage of motor programs in the brain.", *Brain* 112 ( Pt 3):649-63.
  34. De Ridder D, Verstraeten E, Van der KK, De Mulder G, Sunaert S, Verlooy J, Van de HP & Moller A, 2005, "Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression", *Otol.Neurotol.*, vol. 26, no. 4, 616-619.
  35. De Ridder D, Fransen H, Francois O, Sunaert S, Kovacs S & Van de Heyning P, 2006b, "Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory", *Acta Otolaryngol.Suppl* no. 556, 50-53.
  36. De Ridder D, Heijnen K, Haarman B & van der Loo E, 2007, "Tinnitus in vascular conflict of the eighth cranial nerve: a surgical pathophysiological approach to ABR changes", *Prog.Brain Res.*, vol. 166, 401-411.
  37. De Ridder D, De Mulder G, Verstraeten E, Seidman M, Elisevich K, Sunaert S, Kovacs S, Van der Kelen K, Van de Heyning P & Moller A, 2007a, "Auditory cortex stimulation for tinnitus", *Acta Neurochir.Suppl*, vol. 97, no. Pt 2, 451-462.
  38. De Ridder D, van der Loo E, Van der Kelen K, Menovsky T, Van de Heyning P & Moller A, 2007b, "Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinnitus", *Int.J.Med.Sci.*, vol. 4, no. 5, 237-241.
  39. De Ridder D, Vanneste S, van der Loo E, Plazier M, Menovsky T & Van de Heyning P, 2010, "Burst stimulation of the auditory cortex: a new form of neurostimulation for noise-like tinnitus suppression", *J Neurosurg.*, vol. 112, no. 6, 1289-1294.
  40. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R & Langguth B, 2011, "Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 108, no. 20, 8075-8080.
  41. De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Sunaert, S., Menovsky, T., Van de Heyning, P., & Moller, A. 2011b, "Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression", *J Neurosurg.*
  42. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, Menovsky T, van de Heyning P, Kovacs S, Sunaert S, 2011c, "Dorsolateral Prefrontal Cortex Transcranial Magnetic Stimulation and Electrode Implant for Intractable Tinnitus", *World Neurosurg.* Nov 7
  43. De Ridder D, Vaneste S, Adriaensens I, Lee AP, van de Heyning P, Möller A, 2012, "Vascular compression of the cochlear nerve and tinnitus: a pathophysiological investigation", *Acta. Neurochir.*,154(5):807-13
  44. Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, Sackur J & Sergent C,2006, "Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy", *Trends Cogn Sci.*, vol.



45. Desmond JE, Chen SHA, Shieh PB, 2005, "Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory", *Ann Neurol*, 58: 553–560.
46. Di Nardo W, Cianfrone F, Scorpecci A, Cantore I, Giannantonio S & Paludetti G, 2009, "Transtympanic electrical stimulation for immediate and long-term tinnitus suppression", *Int.Tinnitus J*, vol. 15, no. 1, 100-106.
47. Dohrmann K, Weisz N, Schlee W, Hartmann T & Elbert T, 2007, "Neurofeedback for treating tinnitus", *Prog.Brain Res.*, vol. 166, 473-485.
48. Edelman G, 2001, "Consciousness: the remembered present", *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, vol. 929, 111-122.
49. Eggermont JJ & Roberts LE, 2004, "The neuroscience of tinnitus", *Trends Neurosci.*, vol. 27, no. 11, 676-682.
50. Elgoyhen AB & Langguth B, 2010, "Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus", *Drug Discov.Today*, vol. 15, no. 7-8, 300-305.
51. Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, Preuss UW, Müller-Siecheneder F, Möller HJ, Padberg F, 2002, "Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex", *J Clin Psychiatry*, Mar;63(3):249.
52. Figueiredo RR, Langguth B, Mello de OP & Parecida de AA, 2008, "Tinnitus treatment with memantine", *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, vol. 138, no. 4, 492-496.
53. Flor H, Hoffmann D, Struve M & Diesch E, 2004, "Auditory discrimination training for the treatment of tinnitus", *Appl.Psychophysiol.Biofeedback*, vol. 29, no. 2, 113-120.
54. Folmer RL, Carroll JR, Rahim A, Shi Y & Hal MW, 2006, "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus", *Acta Otolaryngol.Suppl* no. 556, 96-101.
55. Frank G, Kleinjung T, Landgrebe M, Vielsmeier V, Steffenhagen C, Burger J, Frank E, Vollberg G, Hajak G & Langguth B, 2010, "Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome - a retrospective study", *Eur.J Neurol*, vol. 17, no. 7, pp. 951-956.
56. Frank E, Schecklmann M, Landgrebe M, Burger J, Kreuzer P, Poepl TB, Kleinjung T, Hajak G & Langguth B, 2011, "Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study", *J Neurol*. 259(2):327-33.
57. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, Valente KD, Pascual-Leone A & Marcolin MA, 2004, "Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease", *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 75, no. 8, 1171-1174
58. Ganong WF, 2005, *Přehled lékařské fyziologie*, 177-187
59. Gardner A, Pagani M, Jacobsson H, Lindberg G, Larsson SA, Wagner A & Hallstrom T, 2002, "Differences in resting state regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-

- HMPAO SPECT and brain atlas matching between depressed patients with and without tinnitus", *Nucl.Med.Comm.*, vol. 23, no. 5, 429-439.
60. Gu JW, Halpin CF, Nam EC, Levine RA & Melcher JR, 2010, "Tinnitus, diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity", *J Neurophysiol.*, vol. 104, no. 6, 3361-3370.
  61. Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R & Puel JL, 2003, "Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors", *J.Neurosci.*, vol. 23, no. 9, 3944-3952.
  62. Guitton MJ, Pujol R & Puel JL 2005, "m-Chlorophenylpiperazine exacerbates perception of salicylate-induced tinnitus in rats", *Eur.J.Neurosci.*, vol. 22, no. 10, 2675-2678.
  63. Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C, 2000, "Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus", *Brain Res Mol Brain Res.*76(2):355-62.
  64. Hallet M, 1996, "Transcranial magnetic stimulation: A useful tool for clinical neurophysiology", *Annals of Neurology* 40:334-345.
  65. Hazzel JW, Wood SM, Cooper HR, Stephens SD, Corcoran AL, 1985, „A clinical study of tinnitus maskers“, *Br.J. Audiol.* 19, 65-146.
  66. Hèbert S, Paiement P, Lupien SJ, 2004, „A physiological correlate for the intolerance to both internal and external sounds“, *Hear. Res.* 190, 1-9.
  67. Heffner HE & Harrington IA, 2002, "Tinnitus in hamsters following exposure to intense sound", *Hear Res.*, vol. 170, no. 1-2, 83-95.
  68. Heller MF & Bergman M, 1953, "Tinnitus aurium in normally hearing persons", *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.*, vol. 62, no. 1, 73-83.
  69. Henry JH, Wilson PH, 2001, "Psychological management of chronic tinnitus", *Allyn & Bacon, Boston, MA*.
  70. Hinton D, Chean D, Pich V, Hofmann SG & Barlow DH, 2006, "Tinnitus among Cambodian refugees: relationship to PTSD severity", *J.Trauma Stress.*, vol. 19, no. 4, 541-546.
  71. Hoare DJ & Hall DA, 2011, "Clinical Guidelines and Practice: A Commentary on the Complexity of Tinnitus Management", *Eval.Health Prof.*
  72. Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA & Rovers MM, 2011, "Anticonvulsants for tinnitus", *Cochrane Database Syst.Rev.* no. 7, p. CD007960.
  73. Hoffer ME, Balaban C, Gottshall K, Balough BJ, Maddox MR & Penta JR 2010, "Blast exposure: vestibular consequences and associated characteristics", *Otol.Neurotol.*, vol. 31, no. 2, 232-236.
  74. Hoffman RE, Cavus I, 2002, „Slow Transcranial Magnetic Stimulation, Long-Term Depotentiation, and Brain Hyperexcitability Disorders „, *Am J Psychiatry* 159:1093-1102.

75. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC, 2005, „Theta burst stimulation of the human motor cortex“ *Neuron* 45: 201–206.
76. Husain FT, Medina RE, Davis CW, Szymko-Bennett Y, Simonyan K, Pajor NM & Horwitz B, 2011, "Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study", *Brain Res.*, vol. 1369, 74-88.
77. Hybášek I, Vokurka J, 2006, *Otorinolaryngologie*, 55.
78. Israel JM, Connelly JS, McTigue ST, Brummett RE & Brown J, 1982, "Lidocaine in the treatment of tinnitus aurium. A double-blind study", *Arch.Otolaryngol.*, vol. 108, 471-473.
79. Iyer MB, Schleper N & Wassermann EM, 2003, "Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation", *J.Neurosci.*, vol. 23, no. 34, 10867-10872.
80. Jastreboff PJ, Brennan JF, Coleman JK & Sasaki CT, 1988, "Phantom auditory sensation in rats: an animal model for tinnitus", *Behav.Neurosci.*, vol. 102, no. 6, 811-822.
81. Jin Z, Liang GH, Cooper EC & Jarlebak L, 2009, "Expression and localization of K channels KCNQ2 and KCNQ3 in the mammalian cochlea", *Audiol.Neurotol.*, vol. 14, no. 2, 98-105.
82. Johnston M, Walker M, 1996, „Suicide in elderly: Recognizing the signs“, *Gen.Hosp.Psychiatry* 18, 257-260.
83. Keck ME, Engelmann M, Müller MB, Henniger MS, Hermann B, Rupprecht R, Neumann ID, Toschi N, Landgraf R, Post A, 2000, „Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats“, *J Psychiatr Res.*34(4-5):265-76.
84. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, Singewald N, Philippu A, Elbel GK, Wotjak CT, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M, 2000a, „Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain“, *Eur J Neurosci.*12(10):3713-20.
85. Kehrle HM, Granjeiro RC, Sampaio AL, Bezerra R, Almeida VF & Oliveira CA, 2008, "Comparison of auditory brainstem response results in normal-hearing patients with and without tinnitus", *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, vol. 134, no. 6, 647-651.
86. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA & El-Atar A, 2008, "Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies", *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 79, no. 2, 212-215.
87. Khedr EM, bo-Elfetoh N, Rothwell JC, El-Atar A, Sayed E & Khalifa H, 2010, "Contralateral versus ipsilateral rTMS of temporoparietal cortex for the treatment of chronic unilateral tinnitus: comparative study", *Eur.J Neurol.*, vol. 17, no. 7, 976-983.
88. Khedr EM, Ahmed MA, Shawky OA, Mohamed ES, El Attar GS & Mohammad KA, 2010a, "Epidemiological Study of Chronic Tinnitus in Assiut, Egypt",

89. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, Wolf SR & Strutz J, 2005, "Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus", *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, vol. 132, no. 4, 566-569.
90. Kleinjung T, Eichhammer P, Landgrebe M, Sand P, Hajak G, Steffens T, Strutz J & Langguth B, 2008, "Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: A pilot study", *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, vol. 138, no. 4, 497-501.
91. Knight RT, Scabini D & Woods DL, 1989, "Prefrontal cortex gating of auditory transmission in humans", *Brain Res.*, vol. 504, no. 2, 338-342.
92. Kraus KS, Mitra S, Jimenez Z, Hinduja S, Ding D, Jiang H, Gray L, Lobarinas E, Sun W & Salvi R J, 2010, "Noise trauma impairs neurogenesis in the rat hippocampus", *Neuroscience*, vol. 167, no. 4, 1216-1226.
93. Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Poepl TB, Vielsmeier V, Hajak G, Kleinjung T & Langguth B, 2011, "Can Temporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation be Enhanced by Targeting Affective Components of Tinnitus with Frontal rTMS? A Randomized Controlled Pilot Trial", *Front Syst.Neurosci.* vol. 5, 88.
94. Krog NH, Engdahl B & Tambs K 2010, "The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study", *J Psychosom.Res.*, vol. 69, no. 3, 289-298.
95. Kujirai K, Kujirai T, Sinkjaer T, Rothwell JC, 2006, "Associative plasticity in human motor cortex during voluntary muscle contraction", *J Neurophysiol*, 96(3):1337-46.
96. Kurthen M, Trautner P, Rosburg T, Grunwald T, Dietl T, Kuhn KU, Schaller C, Elger CE, Urbach H, Elisevich K & Boutros NN, 2007, "Towards a functional topography of sensory gating areas: invasive P50 recording and electrical stimulation mapping in epilepsy surgery candidates", *Psychiatry Res.*, vol. 155, no. 2, 121-133.
97. Landgrebe M, Barta W, Rosengarth K, Frick U, Hauser S, Langguth B, Rutschmann R, Greenlee MW, Hajak G & Eichhammer P, 2008, "Neuronal correlates of symptom formation in functional somatic syndromes: A fMRI study", *Neuroimage.*, vol. 41, no. 4, 1336-1344.
98. Landgrebe M, Frick U, Hauser S, Hajak G & Langguth B, 2009a, "Association of tinnitus and electromagnetic hypersensitivity: hints for a shared pathophysiology?", *PLoS.ONE.*, vol. 4, no. 3, e5026.
99. Landgrebe M, Langguth B, Rosengarth K, Braun S, Koch A, Kleinjung T, May A, De Ridder D & Hajak G, 2009b, "Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas", *Neuroimage.*, vol. 46, no. 1, 213-218.
100. Langguth B, Eichhammer P, Kreutzer A, Maenner P, Marienhagen J, Kleinjung T, Sand P & Hajak G, 2006, "The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus-first results from a PET study", *Acta Otolaryngol.Suppl* no. 556, 84-88.

101. Langguth B, Hajak G, Kleinjung T, Pridmore S, Sand P, Eichhammer P, 2006a, "Repetitive transcranial magnetic stimulation and chronic tinnitus", *Acta Otolaryngol Suppl.*, (556):102-5. Review.
102. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, Sand P, Kleinjung T, Binder H, Hajak G & Eichhammer P, 2006b, "Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results", *Brain Topogr.*, vol. 18, no. 4, 241-247.
103. Langguth B, Goodey R, Azevedo A, Bjorne A, Cacace A, Crocetti A, Del Bo L, De Ridder D, Diges I, Elbert T, Flor H, Herraiz C, Ganz ST, Eichhammer P, Figueiredo R, Hajak G., Kleinjung T, Landgrebe M, Londero A, Lainez MJ, Mazzoli M, Meikle MB, Melcher J, Rauschecker JP, Sand PG, Struve M, Van de Heyning P, Van Dijk P & Vergara R, 2007a, "Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006", *Prog.Brain Res.*, vol. 166, 525-536.
104. Langguth B, Kleinjung T, Fischer B, Hajak G, Eichhammer P, Sand PG, 2007b, "Tinnitus severity, depression and the big five personality traits", *Prog Brain Res.* 2007;166:221-5.
105. Langguth B, Landgrebe M, Hajak G & Kleinjung T, 2008, "Re: Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation can inhibit the return of tinnitus", *Laryngoscope*, vol. 118, no. 12, 2264-2265.
106. Langguth B, Kleinjung T, Frank E, Landgrebe M, Sand P, Dvorakova J, Frick U, Eichhammer P & Hajak G, 2008a, "High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus", *Exp.Brain Res.*, vol. 184, no. 4, 587-591.
107. Langguth B, 2011, "A review of tinnitus symptoms beyond 'ringing in the ears': a call to action", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 27, no. 8, 1635-1643.
108. Langguth B, Biesinger E, Del Bo L, De Ridder D, Goodey R, Herraiz C, Kleinjung T, Lainez JM, Landgrebe M, Paolino M, Questier B, Sanchez TG & Searchfield GD, 2011a, "Algorithm for the diagnostic and therapeutic management of tinnitus," in *Textbook of Tinnitus*, 1 edn, A. Moller et al., eds., Springer, 381-385.
109. Langguth B, Landgrebe M, Kleinjung T, Sand GP & Hajak G, 2011b, "Tinnitus and depression", *World J Biol.Psychiatry*.
110. Langguth B, Elgoyhen AB, De Ridder D, Salvi JR, *Handbook of Clinical Neurophysiology*; vol. 10, chapter 18: Positive Spontaneous Auditory Phenomena: Tinnitus, In press.
111. Langguth B & De Ridder D, *Handbook of Clinical Neurophysiology*; vol. 10, chapter 36: Therapeutic use of superficial brain stimulation: Tinnitus, in press.
112. Lanting CP, De KE, Bartels H & Van DP, 2008, "Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI", *Acta Otolaryngol.*, vol. 128, no. 4, 415-421.
113. Lawson K & McKay NG, 2006, "Modulation of potassium channels as a therapeutic approach", *Curr.Pharm.Des.*, vol. 12, no. 4, 459-470.
114. Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ & Rauschecker JP, 2011,

- "Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus", *Neuron*, vol. 69, no. 1, 33-43.
115. Levine RA 1999, "Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis", *Am.J.Otolaryngol.*, vol. 20, no. 6, 351-362.
  116. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E & Mitra PP, 1999, "Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 96, 15222-15227.
  117. Llinas R, Urbano FJ, Leznik E, Ramirez RR & van Marle HJ, 2005, "Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect", *Trends Neurosci.*, vol. 28, no. 6, 325-333.
  118. Lobarinas E, Yang G, Sun W, Ding D, Mirza N, Hilczmayer E, Fitzgerald S, Zhang L & Salvi R, 2006, "Salicylate- and quinine-induced tinnitus and effects of memantine", *Acta Otolaryngol Suppl* no. 556, 13-19.
  119. Lobarinas E, Stolzberg D, Mirza NR, Allman BL & Salvi R, 2011, "Effects of the potassium ion channel modulators BMS-204352 Maxipost and its R-enantiomer on salicylate-induced tinnitus in rats", *Physiol Behav.*, vol. 104, no. 5, 873-879.
  120. Londero A, Lefaucheur JP, Malinvaud D, Brugieres P, Peignard P, Nguyen JP, Avan P & Bonfils P, 2006, "[Magnetic stimulation of the auditory cortex for disabling tinnitus: preliminary results]", *Presse Med.*, vol. 35, no. 2 Pt 1, 200-206.
  121. Lorenz I, Muller N, Schlee W, Hartmann T & Weisz N, 2009, "Loss of alpha power is related to increased gamma synchronization-A marker of reduced inhibition in tinnitus?", *Neurosci.Lett.*, vol. 453, no. 3, 225-228.
  122. Lorenz I, Muller N, Schlee W, Langguth B & Weisz N, 2010, "Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus", *J Neurophysiol.*, vol. 104, no. 3, 1497-1505.
  123. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A, 2000, "Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability", *Exp Brain Res*, 133(4):425-30.
  124. Marcondes RA, Sanchez TG, Kii MA, Ono CR, Buchpiguel, CA, Langguth B & Marcolin MA, 2010, "Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study", *Eur.J Neurol.*, vol. 17, no. 1, 38-44.
  125. May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T & Eichhammer P, 2007, "Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity", *Cereb.Cortex*, vol. 17, no. 1, 205-210.
  126. Martinez-Devesa P, Perera R, Theodoulou M & Waddell A, 2010, "Cognitive behavioural therapy for tinnitus", *Cochrane Database Syst.Rev.* no. 9, CD005233.
  127. Mc Robbie D & Foster MA, 1984, "Thresholds for biological effects of time-varying magnetic fields", *Clinical Physiology and Physiological Measures* 2: 67-78.
  128. Melcher JR, Levine RA, Bergevin C & Norris B, 2009, "The auditory midbrain of

- people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited", *Hear Res.*, vol. 257, no. 1-2, 63-74.
129. Meng Z, Liu S, Zheng Y & Phillips JS, 2011, "Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus", *Cochrane Database Syst.Rev.*, vol. 10, CD007946.
  130. Mennemeier M, Chelette KC, Myhill J, Taylor-Cooke P, Bartel T, Triggs W, Kimbrell T & Dornhoffer J, 2008, "Maintenance Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Inhibit the Return of Tinnitus", *Laryngoscope*, 118(7):1228-32.
  131. Mennemeier M, Triggs W, Chelette K, Woods A, Kimbrell T & Dornhoffer J, 2009, "Sham Transcranial Magnetic Stimulation Using Electrical Stimulation of the Scalp", *Brain Stimul.*, vol. 2, no. 3, 168-173.
  132. Mennemeier M, Chelette KC, Allen S, Bartel TB, Triggs W, Kimbrell T, Crew J, Munn T, Brown G J & Dornhoffer J, 2011, "Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus", *Laryngoscope*, vol. 121, no. 4, 815-822.
  133. Milerová J, Anders M, Dvořák T, Sand PG, Köninger S, Langguth B, „The influence of psychological factors on tinnitus severity“, *Gen Hosp Psychiatry*, accepted.
  134. Mirz F, Gjedde A, Sodkilde-Jrgensen H & Pedersen CB, 2000, "Functional brain imaging of tinnitus-like perception induced by aversive auditory stimuli", *Neuroreport*, vol. 11, 633-637.
  135. Mitchell TV, Morey RA, Inan S & Belger A, 2005, "Functional magnetic resonance imaging measure of automatic and controlled auditory processing", *Neuroreport*, vol. 16, no. 5, 457-461.
  136. Moazami-Goudarzi M, Michels L, Weisz N & Jeanmonod D, 2010, "Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients", *BMC.Neurosci*, vol. 11, 40.
  137. Moffat G, Adjout K, Gallego S, Thai-Van H, Collet L & Norena AJ, 2009, "Effects of hearing aid fitting on the perceptual characteristics of tinnitus", *Hear Res.*, vol. 254, no. 1-2, 82-91.
  138. Møller MB, Moller AR, Jannetta P J & Jho HD, 1993, "Vascular decompression surgery for severe tinnitus: selection criteria and results", *Laryngoscope*, vol. 103, no. 4 Pt 1, 421-427.
  139. Moller AR, 1997, "A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus", *Am.J.Otol*, vol. 18, no. 2, 268-269.
  140. Mühlau M, Rauschecker JP, Oestreicher E, Gaser C, Rottinger M, Wohlschläger AM, Simon F, Etgen T, Conrad B & Sander D, 2006, "Structural brain changes in tinnitus", *Cereb.Cortex*, vol. 16, no. 9, 1283-1288.
  141. Muhlnickel W, Elbert T, Taub E & Flor H, 1998, "Reorganization of auditory cortex in tinnitus", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 95, 10340-10343.
  142. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME, 2000, "Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific

- areas of rat brain”, *Neuropsychopharmacology*.23(2):205-15.
143. Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredevelde JW, 2001, “Visual cortex excitability in migraine with and without aura”, *Headache*.41(6):565-72.
  144. Nagarajan SS, Durand DM & Warman EN, 1993, “Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: A stimulation study”, *IEEE Transactions in Biomedical Engineering* 40:1175-1188.
  145. Nevšimalová S, Růžicka E, Tichý J et al., 2005, *Neurologie*, 57-58.
  146. Nicolas-Puel C, Faulconbridge RL, Guitton M, Puel JL, Mondain M & Uziel A, 2002, "Characteristics of tinnitus and etiology of associated hearing loss: a study of 123 patients", *Int.Tinnitus J*, vol. 8, no. 1, 37-44.
  147. Nitsche MA & Paulus W, 2000, "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation", *J.Physiol*, vol. 527 Pt 3, 633-639.
  148. Nodar RH, 1996, „C.A.P.P.E.- a strategy for counseling tinnitus patients“, *Int.J.Tinnitus* 2, 111-113.
  149. Norena A, Micheyl C, Chery-Croze S & Collet L, 2002, "Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus", *Audiol.Neurotol*, vol. 7, no. 6, 358-369.
  150. Norena AJ & Eggermont JJ, 2003, "Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus", *Hear.Res.*, vol. 183, no. 1-2, 137-153.
  151. Norena AJ & Eggermont JJ, 2005, "Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization", *J.Neurosci.*, vol. 25, no. 3, 699-705.
  152. Norena AJ, 2011, "An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity", *Neurosci.Biobehav.Rev.*, vol. 35, no. 5, 1089-1109.
  153. Okamoto H, Stracke H, Stoll W & Pantev C, 2010, "Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 107, no. 3, 1207-1210.
  154. Ortmann M, Muller N, Schlee W & Weisz N, 2011, "Rapid increases of gamma power in the auditory cortex following noise trauma in humans", *Eur.J Neurosci.*, vol. 33, no. 3, 568-575.
  155. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A, 1991, “Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation”, *Neurology*, 41(5):697-702.
  156. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, 1993, “Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers”, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89(2):120-30.
  157. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M, 1994, “Modulation of cortical motor output



- maps during development of implicit and explicit knowledge”, *Science*, 4;263(5151):1287-9.
158. Pascual-Leone A, Gomez-Tortosa E, Grafman J, Alway D, Nichelli P, Hallett M, 1994a, “Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe”, *Neurology*. 44(3 Pt 1):494-8.
  159. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Grafman J, Hallett M, 1996, „The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning“, *Exp Brain Res*.107(3):479-85.
  160. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD, 1998, “Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation”, *J Clin Neurophysiol*, 15(4):333-43. Review.
  161. Paus T, 1999, „Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation“, *Neuropsychologia*, 37(2):219-24. Review.
  162. Plewnia C, Bartels M & Gerloff C, 2003, "Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation", *Ann.Neurol.*, vol. 53, pp. 263-266.
  163. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK & Gerloff C, 2007, "Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study", *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, no. 2,152-156.
  164. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK & Gerloff C, 2007a, "Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study", *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 78, no. 2, 152-156.
  165. Příkryl R, Kučerová H, 2005, “Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment”, *J Psychopharmacol*, 19(3):313.
  166. Ramirez RR, Kopell BH, Butson CR, Gaggl W, Friedland DR & Baillet S, 2009, "Neuromagnetic source imaging of abnormal spontaneous activity in tinnitus patient modulated by electrical cortical stimulation", *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.*, vol. 2009, 1940-1944.
  167. Rau A, Grossheinrich N, Palm U, Pogarell O, Padberg F, 2007, “Transcranial and deep brain stimulation approaches as treatment for depression”, *Clin EEG Neurosci*, 38(2):105-15. Review.
  168. Rauschecker JP, Leaver AM & Muhlau M, 2010, "Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus", *Neuron*, vol. 66, no. 6, 819-826.
  169. Roberts LE, Moffat G, Baumann M, Ward LM & Bosnyak DJ, 2008, "Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift", *J Assoc.Res.Otolaryngol.*, vol. 9, no. 4, 417-435.
  170. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR & Kaltenbach JA, 2010, "Ringing ears: the neuroscience of tinnitus", *J Neurosci.*, vol. 30, no. 45, 14972-14979.

171. Roberts LE & Bosnyak DJ, 2011, "Auditory Training in Tinnitus," in *Textbook of Tinnitus*, 1 edn, A. Moller et al., eds., Springer, New York, 563-573.
172. Rosenhall U & Axelsson A, 1995, "Auditory brainstem response latencies in patients with tinnitus", *Scand.Audiol.* vol. 24, no. 2, 97-100.
173. Rossi S, Pasqualetti P, Rossini PM, Feige B, Ulivelli M, Glocker FX, Battistini N, Lucking CH & Kresteva-Freige R, 2000, "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on movement-related cortical activity in humans", *Cereb Cortex*, Aug;10(8):802-8.
174. Rossi S, Hallett M, Rossini PM & Pascual-Leone A, 2009, "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research", *Clin.Neurophysiol.*, vol. 120, no. 12, 2008-2039.
175. Roth BJ, Saypol JM, Hallet M & Cohen LG, 1991, "A theoretical calculation of the field induced in the cortex during magnetic stimulation", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81:47-56.
176. Sanchez TG, Balbani AP, Bittar RS, Bento RF, & Camara J, 1999, "Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine", *Auris Nasus Larynx*, vol. 26, no. 4, 411-417.
177. Santos FV & Matas CG, 2010, "Late Auditory evoked potentials in individuals with tinnitus", *Braz.J Otorhinolaryngol.*, vol. 76, no. 2, 263-270.
178. Schaette R, Konig O, Hornig D, Gross M & Kempter R, 2010, "Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range", *Hear Res.*, vol. 269, no. 1-2, 95-101.
179. Schecklmann M, Landgrebe M, Poepl TB, Kreuzer P, Manner P, Marienhagen J, Wack DS, Kleinjung T, Hajak G & Langguth B, 2011, "Neural correlates of tinnitus duration and Distress: A positron emission tomography study", *Hum.Brain Mapp.*10.1002/hbm.21426.
180. Schecklmann M, Langguth B, Lehner A, Landgrebe M, Poepl TB, Kreuzer PM, Schlee W, Weisz N, Vanneste S & De Ridder D, 2012, "Neuroimaging and Neuromodulation: Complementary Approaches for Identifying the Neuronal Correlates of Tinnitus", *Front Syst Neurosci*, 6: 15.
181. Schlee W, Hartmann T, Langguth B & Weisz N, 2009, "Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus", *BMC.Neurosci.*, vol. 10, no. 11.
182. Schneider P, Andermann M, Wengenroth M, Goebel R, Flor H, Rupp A & Diesch E, 2009, "Reduced volume of Heschl's gyrus in tinnitus", *Neuroimage*, vol. 45, no. 3, 927-939.
183. Searchfield GD, 2007, "Hearing Aids and Tinnitus," in *Tinnitus Treatment*, R. Tyler, ed., Thieme, New York, 161-175.
184. Shapiro KA, Pascual-Leone A, Mottaghy FM, Gangitano M, Caramazza A, 2001, "Grammatical distinctions in the left frontal cortex", *J Cogn Neurosci*, 13(6):713-20.

185. Shargorodsky, J., Curhan, G. C., & Farwell, W. R. 2010, "Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults", *Am.J Med.*, vol. 123, no. 8, 711-718.
186. Shi Y, Burchiel KJ, Anderson VC & Martin WH, 2009, "Deep brain stimulation effects in patients with tinnitus", *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, vol. 141, no. 2, 285-287.
187. Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P, 1998, "Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation", *Neuroreport* 30;9(5):943-8.
188. Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlagel W, Rothwell JC, Frackowiak RS & Bhatia KP, 2003, "Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex", *Brain*, 126(Pt 12):2710-25.
189. Smits M, Kovacs S, De RD, Peeters RR, Van HP & Sunaert S, 2007, "Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus", *Neuroradiology*, vol. 49, no. 8, 669-679.
190. Stracke H, Okamoto H & Pantev C, 2010, "Customized notched music training reduces tinnitus loudness", *Commun.Integr.Biol.*, vol. 3, no. 3, 274-277.
191. Tass PA and others. Counteracting Tinnitus Symptoms And Related Pathological Cerebral Synchrony By Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation. Abstract Book, 5th International TRI Tinnitus Conference. 2011. Ref Type: Abstract.
192. Thora C, Goebel G, 2005, *Tinitus 100 otázek a odpovědí*, 23-28.
193. Trojan S et al., 1996, *Lékařská fzyiologie*, 382-383.
194. Ueno S, Tashiro T & Harada K, 1988, „Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic field“, *Journal of Applied Physics* 64: 5862-5864.
195. van der Loo E, Gais S, Congedo M, Vanneste S, Plazier M, Menovsky T, Van de Heyning, P & De Ridder D, 2009, "Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex", *PLoS.ONE.*, vol. 4, no. 10, e7396.
196. van der Loo E, Congedo M, Vanneste S, Van de Heyning P & De Ridder D, 2011, "Insular lateralization in tinnitus distress", *Auton.Neurosci*, 165(2):191-4.
197. Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Van de Heyning P, Congedo M & De Ridder D, 2010, "The neural correlates of tinnitus-related distress", *Neuroimage.*, vol. 52, no. 2, 470-480.
198. Vanneste S, Van de Heyning P & De Ridder D, 2011, "The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients", *Eur.J Neurosci.*, vol. 34, no. 5, 718-731.
199. Vanneste S, Plazier M, Van de Heyning P & De Ridder D, 2011a, "Repetitive transcranial magnetic stimulation frequency dependent tinnitus improvement by double cone coil prefrontal stimulation", *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, vol. 82, no. 10, 1160-1164.

200. Vanneste S, Langguth B & De Ridder D, 2011b, "Do tDCS and TMS influence tinnitus via a direct cortical and indirect somatosensory modulating effect? A combined TMS-tDCS and TENS study" *Brain Stimul.*, 4(4):242-52.
201. Vanneste S, van der Loo E, Plazier M, De Ridder D, 2012, "Parietal double-cone coil stimulation in tinnitus", *Exp Brain Res.*, 221(3):337-43.
202. Vio MM & Holme RH 2005, "Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market", *Drug Discov.Today*, vol. 10, no. 19, 1263-1265.
203. Voisin J, Bidet-Caulet A, Bertrand O & Fonlupt P, 2006, "Listening in silence activates auditory areas: a functional magnetic resonance imaging study", *J.Neurosci.*, vol. 26, no. 1, 273-278.
204. Wada S, Kuboyota H, Maita S, Yamamoto I, Yamaguchi M, Andoh T, Kawakami T & Takenaka T, 1996, "Effects of stimulus waveform on magnetic nerve stimulation", *Japanese Journal of Applied Physiology*, 35: 1983-1988.
205. Wallhauser-Franke E, Cuautle-Heck B, Wenz G, Langner G & Mahlke C, 2006, "Scopolamine attenuates tinnitus-related plasticity in the auditory cortex", *Neuroreport*, vol. 17, no. 14, 1487-1491.
206. Walsh V, Ashbridge E, Cowey A, 1998, "Cortical plasticity in perceptual learning demonstrated by transcranial magnetic stimulation", *Neuropsychologia*, 36(4):363-7.
207. Walsh V & Pascual-Leone A, 2003, Transcranial magnetic stimulation-a neurochronometrics of mind, 35-140.
208. Wang H, Wang X, Wetzel W, Scheich H, 1999, "Rapid-rate transcranial magnetic stimulation in auditory cortex induces LTP and LTD and impairs discrimination learning of frequency-modulated tones", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51:361-7.
209. Wang H, Jiang S, Yang W & Han D, 2000, "[Evaluating effects of some medicine on tinnitus with animal behavioral model in rats]", *Zhonghua Er.Bi Yan.Hou Ke.Za Zhi.*, vol. 35, no. 5, 331-334.
210. Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C & Hallett M, 1996, "Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET", *Neuroimage*, 3(1):1-9.
211. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K & Hallett M, 1996a, "Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator", *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, vol. 101, 412-417.
212. Wassermann EM, 1998, "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996", *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 108(1):1-16.
213. Waye KP, Bengtsson J, Ewans P, 2002, "Low frequency noise enhances cortisol among noise sensitive subjects during work performance", *Life Sci.* 70, 745-758.
214. Weisz N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K & Elbert T, 2005, "Tinnitus perception

- and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography", *PLoS.Med.*, vol. 2, no. 6, p. e153.
215. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W & Norena A, 2006, "High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation", *Hear Res.*, vol. 222, no. 1-2, 108-114.
  216. Weisz N, Dohrmann K & Elbert T, 2007, "The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation", *Prog.Brain Res.*, vol. 166, 61-70.
  217. Weisz N, Muller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann T & Elbert T, 2007a, "The neural code of auditory phantom perception", *J.Neurosci.*, vol. 27, no. 6, 1479-1484.
  218. Weisz N & Langguth B, 2010, "[Cortical plasticity and changes in tinnitus: treatment options]", *Hno*, vol. 58, no. 10, 983-989.
  219. Wenzel GI, Warnecke A, Stover T & Lenarz T, 2010, "Effects of extracochlear gacyclidine perfusion on tinnitus in humans: a case series", *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, vol. 267, no. 5, 691-699.
  220. Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S & Tucci DL, 2007, "Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study", *Otol.Neurotol.*, vol. 28, no. 1, 11-15.
  221. Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ & Bao S, 2011, "Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 108, no. 36, 14974-14979.
  222. Yvert B, Crouzeix A, Bertrand O, Seither-Preisler A & Pantev C, 2001, "Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans", *Cereb.Cortex*, vol. 11, no. 5, 411-423.
  223. Zheng Y, Hooton K, Smith PF & Darlington CL, 2008, "Carbamazepine reduces the behavioural manifestations of tinnitus following salicylate treatment in rats", *Acta Otolaryngol*, vol. 128, no. 1, 48-52.
  224. Zouridakis G, Simos PG & Papanicolaou AC, 1998, "Multiple bilaterally asymmetric cortical sources account for the auditory N1m component", *Brain Topogr.*, vol. 10, no. 3, 183-189.

**D.**

**Publikované původní práce autorky ve  
vztahu k tématu postgraduálního studia**

1. **Milerová J**, Anders M, Dvořák T, Sand PG, Königer S, Langguth B, „The influence of psychological factors on tinnitus severity“, *Gen Hosp Psychiatry*, accepted.
2. **Dvořáková J**, Anders M, Paclt I, Raboch J, Holcát M, Rathová L & Langguth B, 2007, „Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a chronický subjektivní nonvibrační tinnitus“, *Cesk.Slov.Neurol*, 70/103(4): 371-374.
3. Kleinjung T, Fischer B, Langguth B, Sand PG, Hajak G, **Dvořáková J** & Eichhammer P, 2007, “Validation of the German-Version Tinnitus Handicap Inventory (THI)“, *Psychiatr.Prax*, 34, (S1):140-142.
4. Langguth B, Kleinjung T, Frank E, Landgrebe M, Sand P, **Dvořáková J**, Frick U, Eichhammer P & Hajak G, 2008, "High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus", *Exp.Brain Res.*, vol. 184, no. 4, 587-591.
5. Anders M, **Dvořáková J**, Rathová L, Havránková P, Pelcová P, Vaněčková M, Jech R, Holcát M, Seidl Z & Raboch J, 2010, "Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: A randomized, placebo controlled study", *Neuro.Endocrinol.Lett.*, vol. 31, no. 2, 238-249.
6. **Dvořáková J**, 2006, “TMS v terapii neuropsychiatrických onemocnění“, *ZDN 44/2006-lékařské listy, příloha ZDN*.

## **E.**

### **Přílohy**



## **Příloha 1.**

### **Mini-tinnitus-dotazník vyvinutý dr. G. Goebem a prof. W. Hillerem**

Prosím, přečtěte si pozorně následujících 12 výpovědí a určete, jak dalece se na Vás vztahují. Pokud se výpověď na Vás nevztahuje, dejte 0 bodů. Pokud se vztahuje pouze částečně, dejte 1 bod a pokud se na Vás vztahuje úplně dejte 2 body.

1. Uvědomuji si ušní šelesty od probuzení do doby, kdy jdu spát.
2. Kvůli ušním šelestům si dělám starost, jestli se s mým tělem neděje něco vážného.
3. Budou-li ušní šelesty přetrvávat, můj život dále nemá smysl.
4. Kvůli ušním šelestům jsem podrážděnější vůči své rodině a přátelům.
5. Obávám se, že ušní šelesty mohou poškodit mé zdraví.
6. Kvůli ušním šelestům mám problémy uvolnit se.
7. Často jsou ušní šelesty tak intenzivní, že je vůbec nemohu ignorovat.
8. Kvůli ušním šelestům mi trvá déle usnout.
9. Kvůli ušním šelestům jsem často zničený.
10. Často přemýšlím, jestli ušní šelesty vůbec někdy zmizí.
11. Jsem obět svých ušních šelestů
12. Ušní šelesty negativně ovlivňují moji koncentraci.

## **Příloha 2.**

### **Přehled hlavních známých příčin tinnitu**

#### Příčiny objektivního tinnitu

- *Normální cévní variace v oblasti krční páteře a hlavy*
  - Aberantní arteria carotis interna
  - Vysoký stav jugulárního bulbu
  - Dehiscentní jugulární bulbus
  - Perzistence arteria stapedia
- *Převážně nezhoubné nádory krční páteře a hlavy*
  - Paragangliom
  - Meningeom
  - Cévní nádory spánkové kosti
  - Vzácně maligní nádory a metastázy
- *Získané cévní poruchy*
  - Ateroskleróza
  - Cévní anomálie: durální a extrakraniální arteriovenózní malformace
  - Fibromuskulární dysplazie
  - Aneurysma arteria carotis interna
  - Cévní komprese sluchového nervu v mostomozečkovém koutu
- *Mechanické abnormality*
  - Otevřená Eustachova trubice
  - Křeče svalů měkkého patra
  - Křeče středoušních svalů
- *Různé*
  - Kromě subjektivního tinnitu se vzácně vyskytuje i objektivní tinnitus při výrazně zvýšeném krevním tlaku, zpravidla při neléčené hypertenzi

#### Příčiny subjektivního tinnitu

90% případů subjektivního tinnitu vzniká z otologických příčin, zpravidla při nedoslýchavosti způsobené poruchou vnitřního ucha, tedy poruchou smyslových buněk a/nebo poruchou sluchového nervu vedoucího zvukové impulsy do mozkových sluchových center. Druhou nejčastější příčinou subjektivního tinnitu jsou kardiovaskulární onemocnění zpravidla spojené s výskytem aterosklerózy. Hypertenzi trpí 25% nemocných s tinnitem.

- *Ušní choroby*
  - Mazová zátka a cizí těleso v zevním zvukovodu, exostóza, poškození bubínku
  - Záněty středouší, zvláště chronické záněty s cholesteatomem, záněty vnitřního ucha
  - Neprůchodnost sluchové trubice
  - Presbycusis
  - Poškození sluchu nadměrným hlukem a vibracemi
  - Morbus Menière
  - Otoklerosis
  - Nádory, zejména tumory statoakustiku
  - Úrazy, zejména otřesy a zlomeniny spodiny lebni
- *Kardiovaskulární choroby*
  - Ateroskleróza
  - Hypertenze

## **Příloha 3.**

### **Kontraindikace a nežádoucí účinky rTMS**

#### **Kontraindikace rTMS**

##### Absolutní kontraindikace rTMS

- kov v hlavě, mimo úst a mimo situace, kdy jsou známy fyzikální vlastnosti kovového předmětu
- implantovaný srdeční pacemaker
- implantované lékové pumpy
- epilepsie, pozitivní rodinná anamnéza epilepsie, patologický EEG záznam (vysokofrekvenční rTMS)
- farmakoterapie léky snižující záchvatový práh (vysokofrekvenční rTMS)
- zvýšený intrakraniální tlak (vysokofrekvenční rTMS)

##### Relativní kontraindikace rTMS

- vážné kardiovaskulární onemocnění
- gravidita

## **Nežádoucí účinky rTMS**

- vyvolání epileptického paroxysmu u jedince bez predispozic, riziko se udává okolo jednoho případu z tisíce či méně (Příkryl & Kučerová, 2005). Na světě bylo popsáno přibližně deset případů. Záchvat se vyskytuje během stimulace nebo krátce po ní a není rizikem pro rozvoj epilepsie.
- bolest v místě stimulace během její aplikace, vyskytuje se u 10 až 30% pacientů. Bývá mírná a přechodná.
- bolesti hlavy, které bývají mírné, přechodné a reagují na běžná analgetika (Rau et al., 2007).
- přechodné zvýšení sluchového prahu
- u několika pacientů trpících bipolární afektivní poruchou byl popsán přesmyk do mánie po stimulaci pro depresivní poruchu
- v jednom případě došlo po rTMS k rozvoji psychotických symptomů (Ella et al., 2002).

## Příloha 4.

### Přehled studií zabývajících se rTMS léčbou tinnitu, (Langguth et al. in press).

| Authors                 | N  | Stimulation site   | Coil positioning   | Frequency       | Intensity | session | Pulses / session | Design                                 | Control condition  | Results   |
|-------------------------|----|--|--|-----------------|-----------|---------|------------------|--|--|---|
| Kleinjung et al. 2005   | 14 | Area of maximum PET activation in the temporal cortex, (12 left, 2 right)                  | neuronavigation al system, based on FDG-PET  | 1 Hz,           | 110% MT   | 5       | 2000             | Sham-controlled, cross-over            | Sham coil  | Significant reduction of tinnitus after active rTMS as compared to sham rTMS; lasting tinnitus reduction (6 months)   |
| Langguth et al. 2006    | 28 | Left auditory cortex   | 10-20 EEG system   | 1 Hz            | 110% MT   | 10      | 2000             | open                                   | No control condition                                     | Significant reduction of tinnitus until end of follow-up (3 months)   |
| Plewnia et al. 2007     | 6  | Area of maximum tinnitus related PET activation (temporoparietal cortex; 3 left, 3 right), | neuronavigation al system, based on H <sub>2</sub> O PET with and without Lidocaine                              | 1 Hz            | 120% MT   | 10      | 1800             | Sham-controlled, cross-over            | Occipital cortex   | Significant reduction of tinnitus after active rTMS, as compared to the control condition; no lasting effects   |
| Kleinjung et al. 2007   | 45 | Left auditory cortex   | neuronavigation al system, based on structural MRI   | 1 Hz            | 110% MT   | 10      | 2000             | open                                   | No control condition                                     | Significant tinnitus reduction after rTMS, lasting up during follow-up period (3 months) responders were characterized by shorter tinnitus duration and less hearing impairment |
| Rossi et al. 2007       | 16 | Left secondary auditory cortex   | 8 patients: neuronavigation al system<br>8 patients: according to 10-20 EEG system, halfway between T3 and C3/T5 | 1 Hz            | 120% MT   | 5       | 1200             | Sham-controlled, cross-over            | Coil angulation + electrical stimulation of facial nerve | Significant reduction of tinnitus after active rTMS, as compared to the control condition, no lasting effects   |
| Smith et al. 2007       | 4  | Area of maximal PET activation in the temporal cortex, neuronavigational system            | neuronavigation al system, based on FDG-PET  | 1 Hz            | 110% MT   | 5       | 1800             | Sham-controlled, cross-over            | Coil angulation  | Modest response to active treatment in 3 patients (75%)   |
| Khedr et al. 2008, 2009 | 66 | Left temporoparietal cortex  | 10-20 EEG system   | 1 Hz, 10 Hz, 25 | 100% MT   | 10      | 1500             | Sham-controlled, parallel group design | Occipital cortex   | Significant reduction of tinnitus after all three active rTMS conditions, as compared to the control condition; tinnitus reduction lasting during follow-up period (4           |

|                       |    |   |  |                            |                                |    |      |   |                           |   |
|-----------------------|----|---|--|----------------------------|--------------------------------|----|------|---|---------------------------|---|
|                       |    |   |  | Hz                         |                                |    |      |   |                           | months and 12 months)   |
| Langguth et al. 2008  | 32 | Left auditory cortex,                                     | neuronavigation al system, based on structural MRI | 1 Hz, 6 Hz + 1 Hz          | 110% MT (90% MT for 6 Hz rTMS) | 10 | 2000 | two active treatment conditions, parallel group design                                | No sham control condition | Significant improvement for both stimulation conditions, no difference between conditions, no lasting effects   |
| Lee et al. 2008       | 8  | Left temporoparietal cortex                               | ??   | 0,5 Hz                     | 100%MT                         | 5  | 600  | Open study  | No control condition      | No significant reduction of tinnitus  |
| Kleinjung et al. 2008 | 32 | Left auditory cortex; left dorsolateral prefrontal cortex | neuronavigation al system, based on structural MRI | 1 Hz, 20 Hz (DLPFC) + 1 Hz | 110%MT                         | 10 | 2000 | two active treatment conditions, parallel group design                                | No sham control condition | Directly after stimulation significant improvement for both stimulation conditions, at 3 month follow-up significantly better results for the combined frontal and temporal stimulation                   |
| Kleinjung et al. 2009 | 32 | Left auditory cortex                                      | neuronavigation al system, based on structural MRI | 1 Hz, 1 Hz + Levodopa      | 110%MT                         | 10 | 2000 | two active treatment conditions, parallel group design                                | No sham control condition | Significant improvement for both stimulation conditions, no difference between conditions, no lasting effects   |
| Marcones et al. 2010  | 19 | Left temporoparietal cortex                               | 10-20 EEG system                                   | 1 Hz,                      | 110% MT                        | 5  | 1020 | Randomized sham controlled, parallel group design                                     | Sham coil                 | Significant improvement after active rTMS but not after sham rTMS, beneficial treatment effects still detectable at 6 months follow-up;   |
| Khedr et al. 2010     | 62 | Temporoparietal cortex                                    | 10-20 EEG system                                   | 1 Hz, 25 Hz                |                                |    |      | Randomization between 1 Hz and 25 Hz and between ipsil- and contralateral stimulation | No sham control condition | Significant improvement for the whole group. Stimulation contralateral to perceived tinnitus significantly more efficient than ipsilateral stimulation; No significant difference between 1 Hz and 25 Hz, |
| Anders et al. 2010    | 52 | Left temporal cortex                                      | 10-20 EEG system                                   | 1 Hz                       | 110% MT                        | 10 | 1500 | Randomized sham controlled,   | Coil angulation           | Significant reduction in TQ and THI scores in the active treated group compared to the sham group   |

|                              |     |   |  |  |            |    |                            |  |  |   |
|------------------------------|-----|---|--|--|------------|----|----------------------------|--|--|---|
|                              |     |   |  |  |            |    |                            | parallel<br>group design   |  | in the follow-up period (2-26<br>weeks)   |
| Frank et<br>al. 2010         | 194 | Left temporal<br>cortex   | 10-20 EEG<br>system or<br>neuronavigated       | 1<br>Hz  | 110%<br>MT | 10 | 200<br>0                   | Retrospectiv<br>e analysis   | No control<br>condition                        | Reduction of the TQ score for the<br>whole group; better effects in<br>patients with left-sided or bilateral<br>tinnitus  |
| Menner<br>ier et al.<br>2011 | 21  | Temporal or<br>temporoparietal<br>cortex                            | Neuronavigated<br>based on FDG<br>PET findings | 1<br>Hz  | 110%<br>MT | 5  | 180<br>0                   | Randomized<br>sham-<br>controlled<br>cross-over<br>trial           | Sham coil<br>with<br>electrical<br>stimulation | Visual analogue scale ratings of<br>tinnitus loudness decreased after<br>active, but not sham treatment;<br>43% of patients had at least<br>33% loudness reduction; tinnitus<br>reduction was not reflected by<br>reduction of PET activation in<br>the stimulated brain area |
| Piccirillo<br>et al. 2011    | 14  | Temporoparietal<br>cortex   | 10-20 EEG<br>system or<br>neuronavigated       | 1<br>Hz  | 110%<br>MT | 10 | 200<br>0                   | Randomized<br>sham-<br>controlled<br>cross-over<br>trial           | Sham coil<br>system                            | THI score reductions after both<br>sham and active rTMS; no<br>difference between groups  |
| Kleinjung<br>et al. 2011     | 18  | Left temporal<br>cortex   | 10-20 EEG<br>system or<br>neuronavigated       | 1<br>Hz<br>+<br>bup<br>rop<br>ion                | 110%<br>MT | 10 | 200<br>0                   | Comparison<br>with<br>historical<br>control<br>group               | No control<br>condition                        | TQ score reduction for the<br>whole group, no enhancing<br>effect of bupropion  |
| Chung et<br>al. 2011         | 22  | Left temporal<br>cortex   | neuronavigated                                 | Co<br>nti<br>nu<br>ous<br>thet<br>a<br>bur<br>st | 80% MT     | 10 | 900<br>(300<br>burs<br>ts) | Randomized<br>sham<br>controlled,<br>parallel<br>group design      | Sham coil<br>system                            | Significant reductions of TQ and<br>THI scores in the actively<br>treated group compared to<br>sham treatment, reduction of<br>tinnitus loudness match after<br>active rTMS   |
| Kreuzer<br>2011              | 56  | Left temporal<br>cortex; right<br>dorsolateral<br>prefrontal cortex | 10-20 EEG<br>system                            | 1<br>Hz  | 110%MT     | 10 | 200<br>0                   | two active<br>treatment<br>conditions,<br>parallel<br>group design | No sham<br>control<br>condition                | TQ reduction in both groups<br>immediately after stimulation, in<br>the combined stimulated group<br>tendency towards higher efficacy   |



## Příloha 5. Použité hodnoticí instrumenty

### Tinnitus Questionnaire (TQ) modifikovaný Goebelem & Hillerem

Jméno: \_\_\_\_\_ Datum narození: \_\_\_\_\_

Datum vyplnění: \_\_\_\_\_

**Pokyny:** Cílem tohoto dotazníku je rozpoznat obtíže, které můžete v důsledku svého ušního šelestu prožívat. Prosím, odpovězte na všechny následující dotazy.

|    |   |     |    |          |
|----|---|-----|----|----------|
| 1  | Svůj ušní šelest dokážu někdy ignorovat, i když je přítomný.                  | Ano | Ne | Částečně |
| 2  | Kvůli svému ušnímu šelestu si nedokážu vychutnat poslech hudby.               | Ano | Ne | Částečně |
| 3  | Je nespravedlivé, že musím kvůli svému ušnímu šelestu trpět.                  | Ano | Ne | Částečně |
| 4  | Kvůli svému ušnímu šelestu se v noci často probouzím.                         | Ano | Ne | Částečně |
| 5  | Svůj ušní šelest si uvědomuji od probuzení do usnutí.                         | Ano | Ne | Částečně |
| 6  | Můj názor nebo postoj k ušnímu šelestu nemění nic na jeho trýznivosti.        | Ano | Ne | Částečně |
| 7  | Většinou je můj ušní šelest docela tichý.                                     | Ano | Ne | Částečně |
| 8  | Obávám se, že mě můj ušní šelest dovede k nervovému zhroucení.                | Ano | Ne | Částečně |
| 9  | Kvůli ušnímu šelestu je pro mě těžké určit, odkud přicházejí jiné zvuky.      | Ano | Ne | Částečně |
| 10 | Způsob jakým můj ušní šelest zní, je opravdu nepříjemný.                      | Ano | Ne | Částečně |
| 11 | Mám dojem, že před ušním šelestem není úniku.                                 | Ano | Ne | Částečně |
| 12 | Kvůli svému ušnímu šelestu se ráno probouzím brzy.                            | Ano | Ne | Částečně |
| 13 | Mám obavy, budu-li se umět s tímto problémem někdy vyrovnat.                  | Ano | Ne | Částečně |
| 14 | Kvůli ušnímu šelestu je pro mě obtížnější poslouchat současně více lidí.      | Ano | Ne | Částečně |
| 15 | Můj ušní šelest je většinou hlasitý.  | Ano | Ne | Částečně |
| 16 | Kvůli svému ušnímu šelestu mám obavy, že je s mým tělem opravdu něco vážného. | Ano | Ne | Částečně |
| 17 | Kdyby šelest nezmizel, můj život by pro mě ztratil smysl.                     | Ano | Ne | Částečně |
| 18 | Kvůli svému ušnímu šelestu jsem ztratil něco ze své sebedůvěry.               | Ano | Ne | Částečně |
| 19 | Přál bych si, aby někdo chápal, o jak velký problém se jedná.                 | Ano | Ne | Částečně |
| 20 | Ať dělám cokoli, šelest odvádí mou pozornost.                                 | Ano | Ne | Částečně |
| 21 | Jen máloco, může člověk udělat, aby se s šelestem vyrovnal.                   | Ano | Ne | Částečně |
| 22 | Ušní šelest mě občas působí bolest hlavy a uší.                               | Ano | Ne | Částečně |

|    |  |     |    |          |
|----|--|-----|----|----------|
| 23 | Když se cítím pesimisticky nebo sklíčený, zdá se, že je šelest horší.                    | Ano | Ne | Částečně |
| 24 | Doma i mezi přáteli jsem kvůli šelestu podrážděný.                                       | Ano | Ne | Částečně |
| 25 | Kvůli svému ušnímu šelestu mám napjaté svaly na hlavě a na krku.                         | Ano | Ne | Částečně |
| 26 | Zdá se mi, že kvůli ušnímu šelestu jsou hlasy ostatních lidí zkreslené.                  | Ano | Ne | Částečně |
| 27 | Bylo by strašné, kdyby šelest nikdy nezmizel.  | Ano | Ne | Částečně |
| 28 | Obávám se, že by můj ušní šelest mohl poškodit mé tělesné zdraví.                        | Ano | Ne | Částečně |
| 29 | Zdá se mi, že šelest prochází přímo skrz mou hlavu.                                      | Ano | Ne | Částečně |
| 30 | Téměř všechny mé problémy jsou zapříčiněny mým ušním šelestem.                           | Ano | Ne | Částečně |
| 31 | Mým největším problémem je spánek.   | Ano | Ne | Částečně |
| 32 | To, co mi způsobuje potíže není šelest sám, ale způsob, jakým o něm přemýšlím.           | Ano | Ne | Částečně |
| 33 | Kvůli mému ušnímu šelestu je pro mě obtížné sledovat nějakou zábavu.                     | Ano | Ne | Částečně |
| 34 | Kvůli ušnímu šelestu je pro mě těžší uvolnit se.   | Ano | Ne | Částečně |
| 35 | Často je šelest tak strašný, že ho nedokážu ignorovat.                                   | Ano | Ne | Částečně |
| 36 | Kvůli ušnímu šelestu mi trvá déle než usnu.  | Ano | Ne | Částečně |
| 37 | Když nad svým ušním šelestem přemýšlím, jsem občas velmi vzteklý.                        | Ano | Ne | Částečně |
| 38 | Kvůli ušnímu šelestu se mi hůře telefonuje.  | Ano | Ne | Částečně |
| 39 | Kvůli ušnímu šelestu bývám častěji sklíčený.   | Ano | Ne | Částečně |
| 40 | Když se zabývám něčím zajímavým, mohu na svůj ušní šelest zapomenout.                    | Ano | Ne | Částečně |
| 41 | Kvůli svému ušnímu šelestu mám pocit, že mě již život přerůstá přes hlavu.               | Ano | Ne | Částečně |
| 42 | Obtíže s ušima mi působily vždy starosti.  | Ano | Ne | Částečně |
| 43 | Často přemýšlím nad tím, jestli můj ušní šelest někdy zmizí.                             | Ano | Ne | Částečně |
| 44 | Umím si představit, že se naučím svůj ušní šelest zvládat.                               | Ano | Ne | Částečně |
| 45 | Můj ušní šelest nebývá nikdy mírnější.   | Ano | Ne | Částečně |
| 46 | Vyrovnanější člověk by tento problém pravděpodobně snášel lépe.                          | Ano | Ne | Částečně |
| 47 | Jsem obětí svého ušního šelestu.   | Ano | Ne | Částečně |
| 78 | Můj ušní šelest zhoršil mou schopnost koncentrovat se.                                   | Ano | Ne | Částečně |
| 49 | Ušní šelest je jeden z problémů v životě, se kterým člověk musí žít.                     | Ano | Ne | Částečně |
| 50 | Kvůli svému ušnímu šelestu nejsem schopen užívat si sledování televize či poslech rádia. | Ano | Ne | Částečně |
| 51 | Někdy je můj ušní šelest příčinou úporných bolestí hlavy.                                | Ano | Ne | Částečně |
| 52 | Vždy jsem míval lehký spánek.  | Ano | Ne | Částečně |

## Tinnitus Handicap Inventory (THI)

**Jméno:** \_\_\_\_\_ **Datum narození:** \_\_\_\_\_

**Datum vyplnění:** \_\_\_\_\_

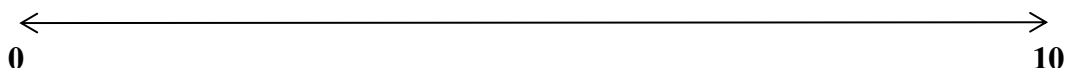
**Pokyny:** Cílem tohoto dotazníku je rozpoznat obtíže, které můžete v důsledku svého ušního šelestu prožívat. Prosím, odpovězte na všechny následující dotazy.

|    |  |     |    |          |
|----|--|-----|----|----------|
| 1  | Je pro Vás těžké se v důsledku ušního šelestu soustředit?                                    | Ano | Ne | Částečně |
| 2  | Ztěžuje Vám hlasitost ušního šelestu porozumět ostatním lidem?                               | Ano | Ne | Částečně |
| 3  | Býváte kvůli svému ušnímu šelestu rozčilení?   | Ano | Ne | Částečně |
| 4  | Cítíte se kvůli svému ušnímu šelestu zmatený?  | Ano | Ne | Částečně |
| 5  | Cítíte se kvůli svému ušnímu šelestu zoufalý?  | Ano | Ne | Částečně |
| 6  | Stěžujete si často na obtíže plynoucí z Vašeho ušního šelestu?                               | Ano | Ne | Částečně |
| 7  | Máte kvůli svému ušnímu šelestu problémy s usínáním?   | Ano | Ne | Částečně |
| 8  | Cítíte se, jakoby jste před svým ušním šelestem nemohl(a) uniknout?                          | Ano | Ne | Částečně |
| 9  | Ovlivňuje ušní šelest Vaši schopnost společenského vyžití (např. návštěvy restaurace, kina)? | Ano | Ne | Částečně |
| 10 | Cítíte se kvůli svému ušnímu šelestu frustrovaný(á)?   | Ano | Ne | Částečně |
| 11 | Máte kvůli svému ušnímu šelestu pocit, že trpíte vážnou chorobou?                            | Ano | Ne | Částečně |
| 12 | Je pro Vás kvůli ušnímu šelestu těžké užívat si života?                                      | Ano | Ne | Částečně |
| 13 | Zasahuje ušní šelest do Vašich pracovních a domácích povinností?                             | Ano | Ne | Částečně |
| 14 | Cítíte se kvůli svému ušnímu šelestu často podrážděný(á)?                                    | Ano | Ne | Částečně |
| 15 | Máte kvůli Vašemu ušnímu šelestu obtíže se čtením?   | Ano | Ne | Částečně |
| 16 | Zneklidňuje Vás Váš ušní šelest?   | Ano | Ne | Částečně |
| 17 | Máte pocit, že Váš ušní šelest způsobuje nepohodu ve vztazích se členy rodiny a s přáteli?   | Ano | Ne | Částečně |
| 18 | Zdá se Vám obtížné soustředit se na jiné věci než je Váš ušní šelest?                        | Ano | Ne | Částečně |
| 19 | Zdá se Vám, že nemáte nad svým ušním šelestem kontrolu?                                      | Ano | Ne | Částečně |
| 20 | Cítíte se často kvůli svému ušnímu šelestu unavený(á)?                                       | Ano | Ne | Částečně |
| 21 | Cítíte se kvůli svému ušnímu šelestu deprimovaný(á)?   | Ano | Ne | Částečně |
| 22 | Jste kvůli svému ušnímu šelestu úzkostný(á)?   | Ano | Ne | Částečně |
| 23 | Máte pocit, že už dále nemůžete bojovat se svým ušním šelestem?                              | Ano | Ne | Částečně |
| 24 | Zhoršuje se Váš ušní šelest, jste-li pod psychickým tlakem?                                  | Ano | Ne | Částečně |
| 25 | Máte kvůli svému ušnímu šelestu pocity nejistoty?  | Ano | Ne | Částečně |

### **Vizuální analogová škála 1**

Prosím, označte současnou závažnost Vašeho tinnitu

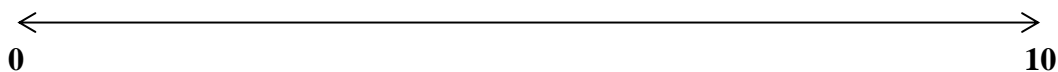
(0-zcela nezávažný problém.....10-nejzávažnější problém v mém současném životě)



### **Vizuální analogová škála 2**

Jak Váš tinnitus narušuje Vaše běžné denní aktivity (práce, péče o sebe sama, odpočinek, koníčky, zábava)?

(0-nenarušuje vůbec.....10-narušuje velmi závažně)



## F.

### Seznam použitých zkratek

|           |  |
|-----------|--|
| ABR       | auditivní kmenové potenciály           |
| ACTH      | adrenokortikotropní hormon             |
| APB       | m. abductor pollicis brevis            |
| BDNF      | brain-derived neurotrophic faktor      |
| BK kanály | big potassium channels                 |
| BOLD      | blood oxygen level dependent           |
| BPRS      | brief psychiatry rating scale          |
| CCK       | cholecystokinin                        |
| CNS       | centrální nervový systém               |
| CGM       | corpus geniculatum mediale             |
| CMP       | cévní mozková příhoda                  |
| dAAC      | dorzální anteriorní cingulátový kortex |
| dB        | Decibel                                |
| DBS       | hluboká mozková stimulace              |
| DLPCF     | dorsolaterální prefrontální kortex     |
| EEG       | elektroencefalografie                  |
| EMA       | european medicines agency              |
| EMG       | elektromyografie                       |
| FDA       | food and drug administration           |
| FDG       | fluoro-deoxyglukosa                    |
| fMRI      | funkční magnetická rezonance           |
| GABA      | kyselina gama-aminomáselná             |
| HPA       | osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny   |
| IPL       | inter-peak latencies                   |
| ISI       | interstimulační interval               |
| KBT       | kognitivně behaviorální terapie        |
| LTD       | long term depression                   |
| LTP       | long term potentiation                 |
| MEG       | magnetoencefalografie                  |

|       |   |
|-------|---|
| MEP   | motorický evokovaný potenciál                           |
| MP    | motorický práh  |
| MRI   | magnetická rezonance                                    |
| NINDS | national institute of neurological disorders and stroke |
| NMDA  | N-methyl-D-asparagová kyselina                          |
| OCD   | obsedantně-kompulzivní porucha                          |
| PAC   | primární auditivní kortex                               |
| PET   | pozitronová emisní tomografie                           |
| PPC   | posteriovní parietální kortex                           |
| PTSD  | posttraumatická stresová porucha                        |
| rTMS  | repetitivní transkraniální magnetická stimulace         |
| RT    | reakční čas   |
| SSRI  | selective serotonin re-uptake inhibitor                 |
| SPECT | single photon emission computed tomography              |
| SPSS  | statistical program for social sciences                 |
| TBS   | theta burst stimulation                                 |
| tDCS  | transkraniální přímá elektrická stimulace               |
| THI   | tinnitus handicap inventory                             |
| TQ    | tinnitus questionnaire                                  |
| TMS   | transkraniální magnetická stimulace                     |
| TRI   | tinnitus research initiative                            |
| TRT   | tinnitus retraining therapy                             |
| VAS   | vizuální analogová škála                                |
| VBM   | voxel based morphometry                                 |